UNIVERSITÉ DE LAUSANNE — FACULTÉ DE MÉDECINE

Centre hospitalier universitaire vaudois
Département de médecine, directeur: Prof. L. Freedman

La fonction androgénique de la femme

Evaluation de l'apport des dosages hormonaux dans le diagnostic des syndromes d'hyperandrogénie

Thèse

préparée dans le Service de médecine de l'Hôpital des Cadolles à Neuchâtel, sous la direction du Dr B. RUEDI, professeur associé et présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de docteur en médecine par

CANDIDA CRETTI

médecin diplômé de la Confédération Suisse
Originaire de AU (SG)

Neuchâtel
Imprimerie H. Messeiller S. A.
1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546820_0056

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE — FACULTÉ DE MÉDECINE

Centre hospitalier universitaire vaudois
Département de médecine, directeur: Prof. L. Freedman

La fonction androgénique de la femme

Evaluation de l'apport des dosages hormonaux dans le diagnostic des syndromes d'hyperandrogénie

Thèse

préparée dans le Service de médecine de l'Hôpital des Cadolles à Neuchâtel, sous la direction du Dr B. RUEDI, professeur associé et présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de docteur en médecine par

CANDIDA CRETTI

médecin diplômé de la Confédération Suisse
Originaire de AU (SG)

Neuchâtel
Imprimerie H. Messeiller S. A.
1977

Université de Lausanne

Faculté de Médecine

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de M. le Docteur B.RUEDI, professeur associé et Professeur E.JEQUIER *et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée:*

"LA FONCTION ANDROGENIQUE DE LA FEMME"
Evaluation de l'apport des dosages hormonaux dans le diagnostic des syndromes d'hyperandrogénie.

*présentée par M*ademciselle Candida CRETTI,
Médecin diplômé de la Confédération Suisse,

pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, le 9 décembre *19* 77

Le Doyen:

Prof. G. FAVEZ

UNIV. LEIDEN BIBL.

A mes parents
A mes sœurs Marina et Sibilla
A M. le professeur Ruedi
A Denis George, à ses parents
A Christine Haller
A M. Claude Roulet
A Helen Stahel

Je remercie très sincèrement le Dr B. Rüedi, Prof. assoc. pour l'aide et les conseils qu'il m'a apportés durant la rédaction de ce travail. Je remercie le Dr J.-P. Felber, Prof. assoc.; c'est dans son laboratoire qu'ont été effectués tous les dosages hormonaux sanguins sous la supervision efficace de Mme Th. Lemarchand-Beraud et de M. G. Magrini. Grâce à eux il a été possible de faire état de l'ensemble de ces résultats. Je ne voudrais pas oublier Mlle Farine, secrétaire, qui a dactylographié avec patience les diverses épreuves de ce manuscrit.

1. INTRODUCTION

Si les syndromes d'hyperandrogénie de la femme ne résultent dans la très grande majorité des cas que de perturbations endocriniennes minimes, sans conséquence pour la santé physique du sujet, ils ont en revanche très souvent des répercussions psychologiques sévères, parfois imprévisibles, pouvant entraver, voir même bloquer l'épanouissement de jeunes femmes au seuil de la vie adulte. Le retentissement émotionnel d'un hirsutisme ou d'un acné rebelle est si variable et si individuel que le médecin doit se garder de l'apprécier avec ses seuls critères subjectifs, qui risquent parfois de faire minimiser un symptôme ressenti comme vital par la malade. Aussi est-il souhaitable que l'on comprenne mieux la physiopathologie de ces syndromes et les possibilités thérapeutiques actuellement disponibles, pour que, dans chaque cas, on puisse soupeser les avantages d'un traitement individualisé en regard des inconvénients ou des risques qu'il présente.

Albright déclarait en 1959 encore (4), que sur 100 femmes consultant pour hirsutisme, une seule présentait une hyperandrogénie objectivable et que le traitement le meilleur et le plus inoffensif était une lame de rasoir bien aiguisée. Aujourd'hui en revanche, grâce à l'avènement de méthodes de dosage plus sensibles des stéroïdes sexuels plasmatiques, on peut mettre en évidence dans la majorité des cas des anomalies hormonales souvent discrètes mais néanmoins évidentes (53), et l'industrie pharmaceutique est parvenue à réaliser de nouvelles substances en mesure de s'opposer aux effets des hormones androgènes (73). Des thérapeutiques efficaces existent donc, mais leurs indications et les moyens de prévoir leur résultat devraient être encore affinés.

Ce travail est une tentative d'apprécier, à l'aide d'une casuistique comptant 98 cas de syndrome d'hyperandrogénie de la femme, les informations fournies par les divers examens hormonaux actuellement à disposition.

2. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Dans l'éventail de leurs sécrétions hormonales, ovaires et cortico-surrénales sécrètent tous deux des hormones androgènes.

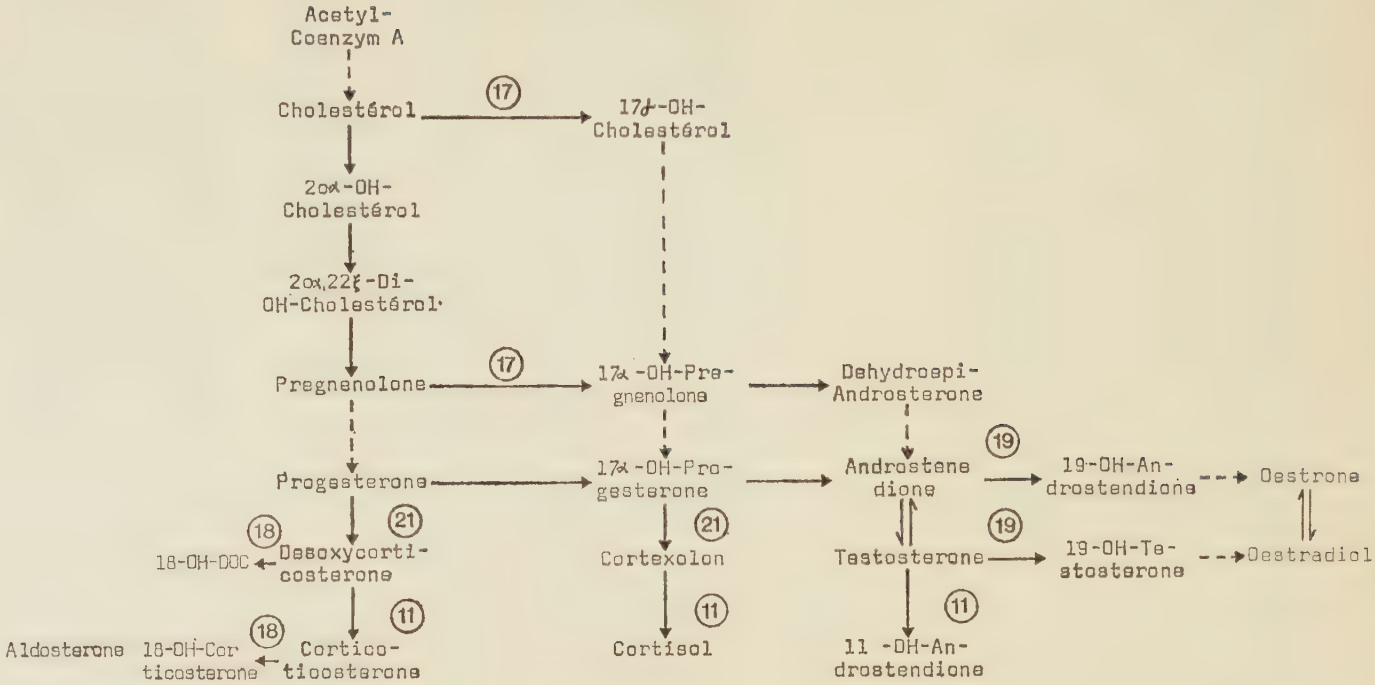
2.1. SURRÉNALES

Si la zone glomérulaire de la cortico-surrénale sécrète avant tout l'aldostérone et les minéralocorticoïdes, la zone fasciculaire, le cortisol et les glucocorticoïdes, la zone réticulaire en revanche est vraisemblablement la source des hormones androgènes. Elle est bien développée dès la première enfance, et soumise à la stimulation hypophysaire ACTH. *La figure 1* représente les étapes de la synthèse des corticostéroïdes telle qu'on l'admet aujourd'hui, aboutissant à la libération dans la veine surrénalienne du cortisol, de la désoxycorticostérone, de la corticostérone, de l'aldostérone, et des hormones anabolisantes androgènes que sont la testostérone (Te), l'androstènédione ($\triangle$), la déhydroépiandrostérone (DHA) et le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHAS), pour ne citer que les principaux. Ces hormones dépendent toutes de la stimulation ACTH, sauf l'aldostérone qui possède en plus une régulation distincte par le système rénine-angiotensine. Seul le cortisol a une action inhibitrice sur la sécrétion hypophysaire d'ACTH, vraisemblablement par inhibition hypothalamique de la sécrétion de CRF (corticotrophin releasing factor).

D'autre part, à ce système de feed back bien connu, garantissant le maintien entre certaines limites d'une sécrétion cortico-surrénalienne adéquate, s'ajoutent les effets de nombreux facteurs stimulant ou modulant la sécrétion hypothalamique de CRF et en conséquence celle d'ACTH. C'est ainsi que des stress très divers (émotions, douleurs, fièvre, hypoglycémies) stimulent aussi la sécrétion de CRF dont l'activité de base suit déjà un rythme circadien caractéristique. Toutes ces afférences sont intégrées à la hauteur de l'hypothalamus qui, par l'intermédiaire du CRF, entraîne au cours de la journée des décharges brèves, plus ou moins rapprochées, d'ACTH.

Figure 1

VOIES DE SYNTHESE DES CORTICOSTEROIDES



Ainsi la surrénale se voit-elle stimulée de façon très intermittente sur une période de 24 h., répondant vis-à-vis de la stimulation ACTH par la loi du tout ou rien, et de toutes les hormones cortico-surrénaliennes sécrétées, le cortisol est celle dont le taux plasmatique fluctue le plus au cours de la journée. Le sulfate de déhydroépiandrostérone en revanche, qui est aussi un témoin fidèle de la sécrétion corticosurrénalienne globale a un taux plasmatique beaucoup plus stable. D'emblée il apparaît donc que le dosage plasmatique des hormones corticostéroïdiennes ne pourra être apprécié de façon valable dans certains cas que si l'on connaît exactement l'heure du prélèvement, et en tenant compte du fait que les rythmes circadiens, des stress très divers, et en particulier des facteurs émotionnels, peuvent influencer leurs taux.

2.2. OVAIRES

En plus des sécrétions œstrogéniques du follicule primaire en phase folliculaire, des sécrétions œstro-progestéroniques de la granulosa en phase lutéale, l'ovaire sécrète aussi, et principalement par son tissu interstitiel, des hormones androgènes. Les voies des biosynthèses hormonales (fig. 2) sont assez semblables à celles de la corticosurrénale, certaines réactions étant cependant préférentielles dans l'ovaire, d'autres dans la surrénale. De toutes les hormones libérées dans la veine ovarienne, c'est l'œstradiol qui est la plus abondante.

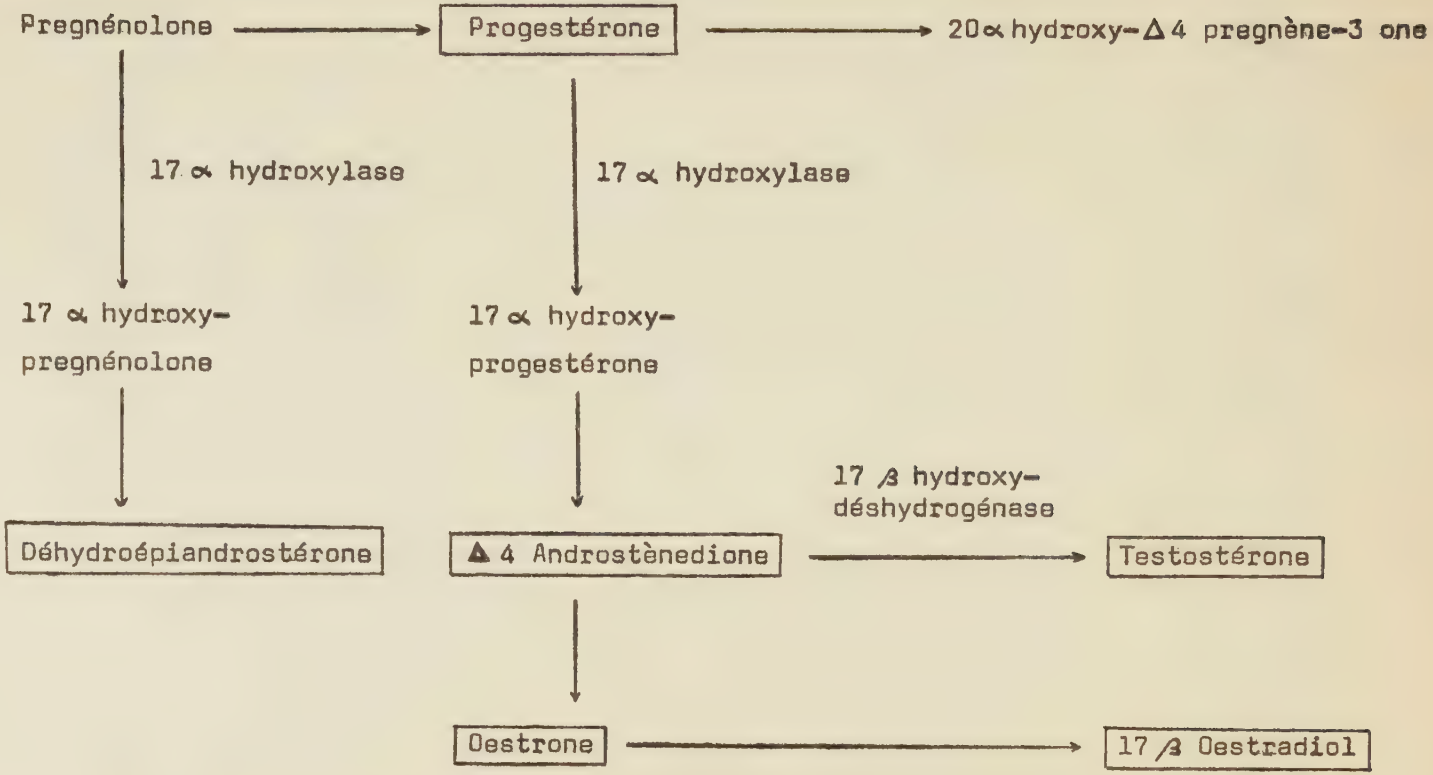
Tableau 1 : Concentration des stéroïdes sexuels plasmatiques dans la veine ovarienne exprimées en % de celle d'œstradiol (selon Ryan 1968, 1974) (74).

Oestradiol	100.0	Prégnénolone	16.0
Oestrone	74.0	17-alpha-OH-progestérone	8.3
Androstènédione	30.0	17-alpha-OH-prégnénolone	3.8
Déhydroépiandrostérone	29.0	Progestérone	1.5

L'ovaire sécrète ses hormones sous l'influence de l'action stimulatrice des hormones hypophysaires gonadotropes FSH et LH. La prolactine influence aussi sans doute les réponses ovariennes aux stimulations FSH LH, mais il s'agit là de domaines d'études récents, encore bien incomplètement élucidés. La fig. 3 rappelle les conceptions classiques des inter-relations hypothalamo-hypophyso-ovariennes.

Si l'ovulation médiocyclique est directement consécutive à une brusque décharge de LH, l'induction de cette dernière en revanche

Figure 2 — Etapes de la synthèse androgénique dans l'ovaire (selon Schreiner, 1974, (79)



reste mystérieuse et l'on ignore quels sont tous les facteurs qui en sont responsables au niveau hypothalamique ; notons cependant que le pic de LH est précédé quelques heures auparavant d'un pic d'œstrogènes qui, par un feed back positif, en est probablement le facteur déclenchant.

2.3. ACTIVITÉ ET MÉTABOLISME DES HORMONES SEXUELLES

Chez la femme les hormones androgènes sont responsables du développement de la pilosité sexuelle, pubienne et axiliaire, du développement du clitoris, des grandes lèvres et de la stimulation des glandes sébacées. Contrairement à une idée fréquemment répandue, les androgènes ne joueraient aucun rôle dans la libido féminine. L'activité biologique androgène est la plus forte pour la testostérone et la dihydrotestostérone, beaucoup moindre pour l'androstènédione, et moindre encore pour la déhydroépiandrostérone.

L'une des particularités des hormones androgènes, comme des hormones sexuelles d'ailleurs, est leur interconversion périphérique. Ainsi p. ex. le 60 % de la testostérone plasmatique de la femme provient-il de la conversion de l'androstènédione. Aussi, le taux de sécrétion d'une hormone donnée par une glande donnée n'est-il souvent pas équivalent au taux de production de ladite hormone dans le sang périphérique. Il existe donc des taux de conversion d'une hormone en une autre.

Chez la femme normale, le taux de production de testostérone est d'env. 0,5 mg/24 h., et la majorité de la testostérone circulante provient de la conversion de l'androstènédione et accessoirement de la déhydroépiandrostérone.

Alors que l'androstènédione plasmatique est libre, le 99 % de la testostérone circulante est lié à la sex - hormone - binding - globuline (SHBG). La forme liée est biologiquement inactive, la forme libre biologiquement active. Au niveau de l'organe cible la testostérone libre doit être transformée en dihydrotestostérone (DHT) pour se fixer à une protéine cytoplasmique. Elle subit ensuite une nouvelle transformation en 5 α-diol (fig. 4). Les hormones androgènes sont soit partiellement catabolisées au niveau de la cellule cible même, soit au niveau hépatique et subissent une glucuro ou une sulfoconjugaison. La demi-vie de la testostérone et de l'androstènédione est brève, de l'ordre de quelques minutes (75). L'androstènédione est épurée à 82 % par son passage à travers le foie, la testostérone à 44 % (71). Dans le tableau 2 figurent les taux plasmatiques moyens des principales hormones androgènes circulant chez la femme en phase folliculaire.

Figure 3 — Régulation centrale de la sécrétion ovarienne. Répercussions sur le cycle menstruel. (adapté de Schreiner, 1974 (79)

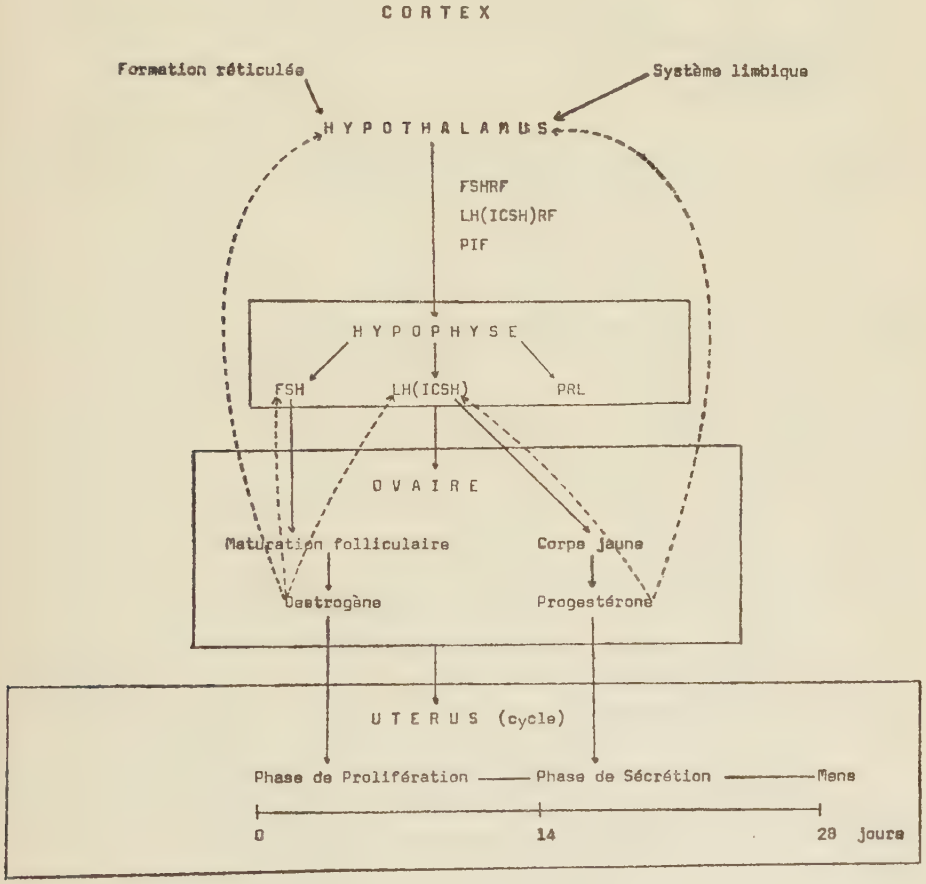
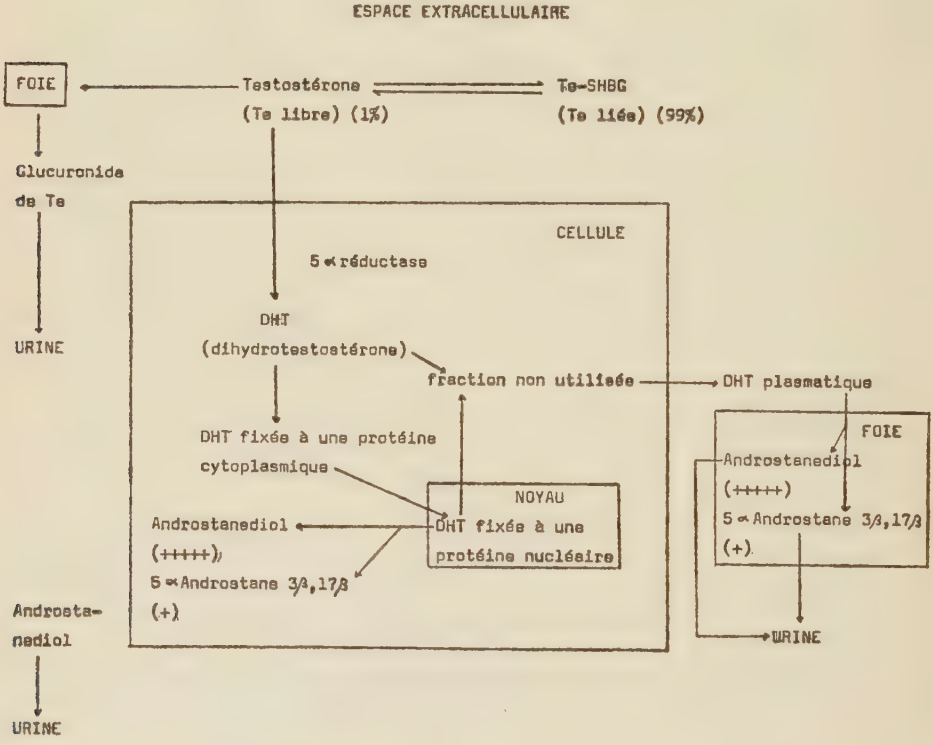


Tableau 2 :

Testostérone	480	±	140	ng/l
Déhydroépiandrostérone	5340	±	1570	
11 bêtahydroxyandrostènédione	1800	±	800	
Androstènédione	1800	±	580	
Dihydrotestostérone	220	±	40	
Formes sulfuro-conjuguées :				
Déhydroépiandrostérone	1113	±	280	ug/l
Androstérone	360	±	90	
Etiocholanolone	17	±	6	
Testostérone	0,2	±	0,1	
Formes glucuro-conjuguées :				
Androstérone	1,15	±	3	ug/l
Etiocholanolone	15	±	5	

Figure 4 — Métabolisme de la Testostérone (adapté de Mauvais-Jarvis, 1973 (56)



D'une façon générale les androgènes sont éliminés dans l'urine avec le groupe des 17 cétostéroïdes. L'élimination urinaire des 17-CS n'est cependant qu'un mauvais reflet de la sécrétion de la testostérone, donc de l'activité biologique androgénique. En effet, 30 % seulement des 0,5 mg. de testostérone produite sont éliminés sous forme de 17-CS dont la quantité totale est comprise entre 6 et 14 mg/24 h. pour la femme. C'est dire que la production de testostérone peut doubler ou tripler sans influencer de façon significative l'élimination des 17-CS. Le dosage de la testostérone éliminée sous forme libre et glucuro-conjuguée la reflète déjà mieux.

3. APPRÉCIATION DES FONCTIONS HYPOPHYSO-OVARIENNES ET SURRÉNALIENNES

Parmi les nombreux dosages hormonaux techniquement réalisables aujourd'hui, mais souvent à grands frais, seuls quelques-uns restent ou sont devenus des examens paracliniques courants et utiles, tout en restant d'un coût abordable.

3.1. DOSAGES URINAIRES

17 hydroxycorticostéroïdes = 17-OH : métabolites du cortisol, ils donnent un reflet fidèle de la sécrétion glucocorticoïde de la corticosurrénale. Leur valeur normale est comprise entre 3 et 10 mg/24 h.

17 cétostéroïdes = 17-CS : métabolites de nombreuses hormones aux effets androgéniques biologiques très variables, ils sont chez la femme un mauvais reflet de la sécrétion de testostérone. Leur valeur normale est comprise entre 6 et 14 mg/24 h.

La chromatographie des 17-CS fait apparaître habituellement 4 fractions distinctes :

1) artéfact
2) androstérone et étiocholanolone : ils sont sensés — mais à tort — être représentatifs de la sécrétion androgénique de l'ovaire.
3) déhydroépiandrostérone qui devrait représenter la sécrétion corticosurrénalienne.
4) 11 hydroxycorticostéroïdes, représentatifs de la sécrétion corticosurrénalienne puisque porteur d'une 11 hydroxylation spécifique de la cortico-surrénale.

Pregnandiol = PG : c'est le métabolite de la progestérone dont l'élimination urinaire varie selon la phase du cycle. Elle est habituellement inférieure à 2 mg/24 h. en phase folliculaire et dépasse 5 mg. en phase lutéale. Le dosage du pregnandiol urinaire est un reflet de la sécrétion progestéronique du corps jaune.

Pregnanetriol = PGT : c'est le métabolite de la 17 hydroxyprogestérone. Il est important pour dépister les syndromes adrenogénitaux (cf. plus loin) et son élimination urinaire ne dépasse habituellement pas 0,6 mg/24 h.

Oestrone, œstradiol : dosés soit séparément, soit ensemble (œstrogènes totaux) habituellement par des méthodes chimiques, ne donnent pas un reflet très précis de la production d'œstrogènes.

3.2. DOSAGES PLASMATIQUES

Testostérone (totale ou libre)
Dihydrotestostérone
Androstènédione
Déhydroépiandrostérone sulfate (représentatif de la sécrétion corticosurrénalienne globale)
Oestradiol
Oestrone
Progestérone
Sex hormone binding globulin (SHBG)
Folliculo stimuline (FSH)
Hormone lutéinisante (LH)
Prolactine

3.3. ÉPREUVES DYNAMIQUES

Si les dosages effectués dans l'urine de 24 h. renseignent sur la production quotidienne moyenne des diverses hormones sexuelles, les dosages plasmatiques en revanche ne donnent que l'image d'un moment précis. Ni les uns, ni les autres cependant ne permettent par une seule valeur de base de préciser l'intégrité fonctionnelle des glandes périphériques incriminées, de l'hypophyse, voire même des structures hypothalamiques sus-jacentes. Ces précisions peuvent être données en partie tout au moins en recourant aux épreuves dynamiques de stimulation et de freinage hypophyso-surrénalien et hypophyso-ovarien (48, 19, 54, 1, 14, 10).

Les syndromes d'hyperandrogénie étant, par définition, caractérisés par une production exagérée d'hormones androgènes, ce seront surtout les épreuves de suppression qui nous permettront de distinguer l'origine d'une hyperandrogénie. Ainsi, après détermination d'un taux de base urinaire ou plasmatique, l'administration de dexaméthasone fera-t-elle chuter la composante ACTH dépendante, c'est-à-dire principalement surrénalienne. En prolongeant l'épreuve par association dexaméthasone stilbœstrol on provoquera chez le sujet sain tout au moins, un abaissement significatif des taux hormonaux représentant la part LH dépendante, c'est-à-dire surtout d'origine ovarienne. Pour être reproductibles, et interprétables, ces épreuves doivent être effectuées toujours dans la même phase du cycle si la patiente est encore réglée.

4. PATHOGÉNIE

Une production accrue d'androgènes peut entraîner chez la femme:
— un hirsutisme et/ou un virilisme
— un acné
— une alopécie
— des troubles du cycle.

4.1. HIRSUTISME

Il est difficile de tracer une frontière précise entre pilosité physiologique et pathologique. La différence ne saurait être qualitative par la distribution des poils touchant certains secteurs caractéristiques du sexe masculin et interdits au sexe féminin. En effet, dans une étude faite sur 400 étudiantes américaines (52), on notait une pilosité accrue aux extrémités dans 84 % des cas, sur la partie proximale des membres dans 70 % des cas, sur la ligne blanche abdominale dans 35 % des cas, au visage dans 26 % des cas et sur le thorax dans 17 % des cas. De plus, on peut observer souvent chez l'homme une pilosité pubienne triangulaire sans pour autant qu'il y ait un déficit androgénique et chez la femme une extension de la pilosité pubienne vers l'ombilic sans qu'il y ait une hyperandrogénie. Les différences masculines - féminines sont donc plus quantitatives que qualitatives. L'appréciation de cette limite est très subjective, et souvent différente pour le médecin et la patiente. Elle doit tenir compte de considérations esthétiques, ethniques et familiales. Pratiquement on peut cependant présumer qu'une hypertrichose aura une origine endocrinienne lorsque la pilosité se répand sur le thorax et les épaules, si elle s'accompagne d'un acné sévère, d'une récession temporale de l'implantation des cheveux ou d'une calvitie du vertex, et d'autant plus encore s'il y a une atrophie des seins, une hypertrophie du clitoris, une baisse du timbre de la voix et des troubles du cycle.

Avant de rattacher un hirsutisme à une cause endocrinienne, et d'entreprendre des examens longs et coûteux, il importe d'exclure des causes non endocriniennes.

— *Facteurs extrinsèques :*

1) Traumatismes locaux : par frottement, succion de longue durée, sous l'effet du vent, du soleil, d'un produit local à base de mercure ou d'iode (18, 63, 68).

2) Origine médicamenteuse non hormonale : la diphénylhydantoïne peut entraîner des hirsutismes généralisés et sévères habituellement après plusieurs années de traitement, mais parfois beaucoup plus précocement. Le mécanisme de ce phénomène n'est pas connu (13). Le diasoxyde entraîne un hirsutisme sévère très fréquemment chez l'enfant, exceptionnel chez l'adulte (7). Sa particularité est de s'accompagner de sourcils très épais se rejoignant à la racine du nez. L'hexachlorobenzène est un fungicide qui avait été utilisé en Turquie pour protéger du blé destiné à être semé. Ce blé a été malheureusement consommé et il en est résulté des porphyries cutanées sévères et souvent des hirsutismes importants (65).

3) Substances hormonales : l'administration d'androgènes à la femme est naturellement virilisante. Il importe de savoir de plus que de nombreuses substances dites anabolisantes gardent un effet androgénique léger, mais qui peut être important chez les personnes sensibles. La progestérone d'autre part de par sa structure proche des androgènes en a certains effets. Alors que les glucocorticoïdes n'entraînent habituellement pas d'hirsutisme, l'ACTH administré à doses thérapeutiques stimule globalement la surrénale et la fait sécréter des quantités abondantes d'androgènes responsables parfois d'un hirsutisme.

— *Anomalies congénitales :*

On trouve parfois une hypertrichose dans certains syndromes non endocriniens. Ainsi en est-il du syndrome de Cornelia de Lange (36, 42, 80), des nains de Seckel avec tête d'oiseau, du gargoïlisme de Hurler. A noter encore la trisomie E, la fibromatose gingivale idiopathique s'accompagnant d'hypertrichose (30), et les hypertrichoses de la lanugo (15, 22, 30).

— *Divers :*

Il faut citer encore le syndrome d'Achard-Thiers ou diabète de la femme à barbe (32) et le syndrome de Morgani Morel (78) qui associe une hyperostose frontale interne à une hypertrichose. Il est difficile de dire si dans ces 2 situations l'hypertrichose est consécutive à une perturbation endocrinienne mineure non encore définie, ou si au contraire il s'agit simplement de coïncidences fortuites et d'une hypertrichose constitutionnelle sans support endocrinien décelable.

Pour terminer, rappelons que dans l'anorexie mentale on observe souvent un développement acquis du lanugo (23, 77), que l'on a décrit une hypertrichose dans l'acrodynie (37), l'hypothyroïdie juvénile

(68) et les porphyries cutanées tardives (86). Dans tous ces cas aucune étiologie hormonale n'a pu être encore objectivée.

4.2. L'ACNÉ

S'il est bien établi que les hormones androgènes stimulent la sécrétion des glandes sébacées, et peuvent par ce mécanisme contribuer à la genèse de l'acné, cette affection est en fait souvent consécutive à des causes non hormonales. Parmi elles, certains médicaments psychotropes, en particulier les phénothiazines en sont souvent responsables (55). Pour l'heure, aucun lien hormonal n'a été décrit entre la prise des phénothiazines et l'apparition de l'acné. Il est possible cependant que certains médicaments puissent interférer au niveau périphérique, à la hauteur des récepteurs p. ex.

4.3. ALOPÉCIE

L'alopécie résulte elle aussi souvent de perturbations non hormonales. On doit cependant suspecter l'existence d'une hyperandrogénie, lorsque la calvitie est de type masculin, touchant principalement le vertex, et s'accompagnant d'une récession de l'implantation temporale des cheveux.

4.4. TROUBLES DU CYCLE

Une hyperandrogénie, quelle que soit son origine, c'est-à-dire surrénalienne ou ovarienne, peut entraîner des irrégularités cycliques, une spanioménorrhée ou même une aménorrhée secondaire (16, 27). Il n'y a cependant pas toujours de proportionalité directe entre la sévérité de l'hyperandrogénie d'une part et la sévérité de l'hirsutisme ou la présence d'une aménorrhée d'autre part. On peut avoir des patientes avec un hirsutisme sévère, rapidement progressif, consécutif à une tumeur virilisante, et qui gardent des cycles menstruels réguliers. Dans d'autres cas, au contraire, une hyperandrogénie très discrète est responsable d'une aménorrhée secondaire de longue durée.

4.5. ETIOLOGIE DES SYNDROMES D'HYPERANDROGÉNIE DE LA FEMME

1) *syndrome de Cushing:* — avec hyperplasie surrénalienne bilatérale
— par tumeur de la corticosurrénale
— d'origine paranéoplasique.

Aux symptômes d'hyperandrogénie s'ajoutent ceux liés à un excès de gluco- et de minéralo-corticoïdes, en particulier l'obésité caractéristique et l'hypertension avec tendance à l'hypokaliémie. Mais il existe des formes où obésité et hypertension ne sont que très peu marquées et où l'hirsutisme est le symptôme dominant.

2) *Tumeurs surrénaliennes virilisantes :*

Contrairement aux tumeurs surrénaliennes responsables d'un syndrome de Cushing, les tumeurs surrénaliennes virilisantes ne sécrètent ni gluco- ni minéralocorticoïdes. Elles peuvent être bénignes (adénomes) ou malignes (carcinomes). Elles donnent lieu généralement à une élimination urinaire des 17-CS fortement augmentée, supérieure à 25, parfois même à 50 mg/24 h. L'élimination urinaire des 17-OH est en revanche physiologique. Aux épreuves de freinage hypophyso-surrénaliennes par la dexaméthasone, l'élimination urinaire des 17-CS reste élevée, et inchangée alors que celle des 17-OH chute de façon physiologique.

3) *Tumeurs ovariennes virilisantes :*

Il peut s'agir de tumeurs développées à partir de restes surrénaliens et qui, biologiquement, ne se distinguent en rien des tumeurs surrénaliennes virilisantes. Il peut s'agir aussi de l'arrhénoblastome. Alors que les tumeurs surrénaliennes sécrètent des hormones peu androgéniques qui n'ont d'expression clinique que lorsque leur production est abondante et a entraîné une élévation importante de l'excrétion urinaire des 17-CS, l'arrhénoblastome sécrète généralement de la testostérone de façon très pure. Il suffit alors d'une production minime, insuffisante pour augmenter de façon significative l'élimination urinaire des 17-CS et qui déjà produit une virilisation intense et rapide. Le taux plasmatique de testostérone et l'excrétion urinaire sont très élevés.

D'autres tumeurs ovariennes existent encore, tels le gynandroblastome, le masculinovoblastome, le gonadoblastome ou les tumeurs développées à partir de cellules du hile ovarien. Elles peuvent sécréter divers androgènes et donnent généralement lieu à une élimination urinaire des 17-CS modérément augmentée, voire normale et des taux d'androgènes plasmatiques modérément élevés.

4) *Syndrome adrénogénital à révélation tardive :*

Il est difficile de dire si dans cette situation la révélation clinique de l'hyperandrogénie est tardive par suite de l'acquisition tardive d'un défect enzymatique ou parce qu'il était congénital, mais si fruste qu'il ne s'est exprimé que tardivement dans la vie. En

tous les cas ces formes se caractérisent comme le syndrome adréno-génital de l'enfant, par une élimination urinaire accrue des 17-CS et du pregnanetriol avec une élimination urinaire normale des 17-OH lorsqu'il s'agit d'un bloc de la 20^{me} hydroxylase, discrètement élevée s'il s'agit d'un bloc de la 11^{me} hydroxylase.

5) *Hyperandrogénie surrénalienne non tumorale :*

Les dosages biologiques mettent en évidence une élimination urinaire des 17-CS normale, voire légèrement augmentée, et des taux plasmatiques d'androgènes souvent augmentés eux aussi (cf. plus loin). L'épreuve de freinage hypophyso-surrénalien par la dexaméthasone fait chuter ces taux de façon importante, objectivant leur origine principalement surrénalienne.

6) *Hyperandrogénie ovarienne non tumorale :*

Comme dans les formes surrénaliennes, l'élimination urinaire des 17-CS est normale ou légèrement élevée, et les taux plasmatiques des androgènes normaux ou légèrement élevés. Les épreuves dynamiques parviennent dans certains cas à mettre en évidence l'origine principalement ovarienne de l'hyperandrogénie.

7) *Syndrome de Stein-Leventhal :*

Il s'agit d'une entité clinique et histologique bien définie mais dont les caractères biologiques peuvent être divers. Cliniquement à une puberté en apparence normale fait suite une spanioménorrhée, qui aboutit à une aménorrhée secondaire. Elle se complique parfois d'une hypertrichose et d'une obésité. L'examen gynécologique révèle parfois la présence d'ovaires agrandis qui, à l'examen direct, ont une surface lisse, blanche. Leur section montre une capsule épaissie recouvrant de nombreux kystes folliculaires enfouis dans un stroma hyperplasié. L'élimination urinaire des 17-CS est normale ou légèrement augmentée, les dosages des androgènes plasmatiques de même. Les épreuves dynamiques révèlent une composante ovarienne dominante dans $^1/_3$ des cas environ, une composante surrénalienne dominante dans un autre tiers, et une origine mixte dans le 3^{me} tiers des cas. Il est possible que l'ovaire polykystique décrit par Stein et Leventhal représente une façon de l'ovaire de réagir à une hyperandrogénie qui peut être d'origine ovarienne ou surrénalienne, ou à une sécrétion gonadotrophique qui a perdu sa cyclicité.

5. ÉTUDE PERSONNELLE

5.1. CHOIX DES PATIENTES

L'étude rétrospective a porté sur 98 patientes, toutes suspectes de présenter un syndrome clinique d'hyperandrogénie. Dans 81 cas le symptôme dominant était l'hirsutisme, dans 19 l'aménorrhée secondaire, dans 5 l'acné, dans 3 l'alopécie. L'âge des patientes variait entre 16 et 55 ans et dans 90 % des cas se situait entre 16 et 34 ans. Les investigations hormonales ont été effectuées ambulatoirement dans la majorité des cas.

Parmi les 81 cas d'hirsutisme, 3 ont eu un début pré-pubertaire, 30 se sont installés dans le sillage de la puberté, 35 plus tardivement, c'est-à-dire avec un intervalle libre entre la puberté et l'apparition du symptôme. L'hirsutisme s'accompagnait d'une tendance à l'alopécie dans 12 cas, d'un acné dans 16, d'une baisse du timbre de la voix dans 2, d'une aménorrhée secondaire dans 6, d'une aménorrhée primaire dans 1 cas. Il n'y a jamais eu d'observation simultanée de signes de virilisation (hypertrophie clitoridienne p. ex.).

Parmi les 9 cas d'aménorrhée secondaire, 4 s'accompagnaient d'hirsutisme et 1 d'une tendance à l'alopécie.

Parmi les 5 cas d'acné, 2 étaient apparus au cours de la puberté, 3 plus tardivement. L'acné s'accompagnait d'une alopécie dans 4 cas, d'hirsutisme dans 3.

Les 3 cas d'alopécie observés ont eu une apparition tardive et chaque fois l'alopécie se présentait comme un symptôme isolé.

Dans 68 cas il y avait une pathologie associée comprenant en particulier une obésité dans 30 cas, une hypothyroïdie fruste dans 16, une hyperthyréose dans 2, un diabète latent dans 3, une hypertension dans 7, des manifestations allergiques dans 2 cas. Parmi les 9 patientes souffrant d'une aménorrhée secondaire une composante psychogène était évidente dans 6 cas.

5.2. MÉTHODES DE DOSAGE

17 cétostéroïdes urinaires (17-CS) : ont été mesurés par la méthode de Zimmermann (87).

Pregnanetriol urinaire (PGT) : par la méthode de chromatographie gazeuse.

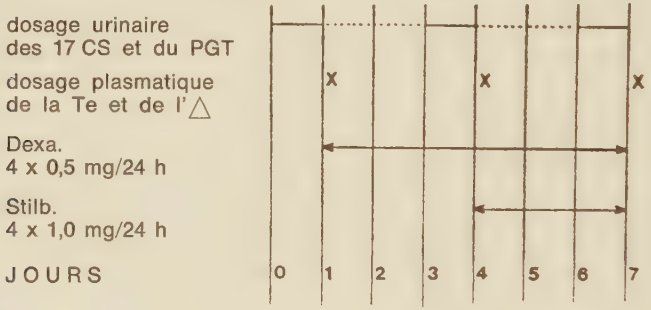
Testostérone (T) et androstènédione (△) plasmatiques : ont été mesurés selon la méthode radio-immunologique de Magrini et Felber (53) adaptée de celle d'Abraham.

5.3. ÉPREUVES DYNAMIQUES DE FREINAGE HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN ET HYPOPHYSO-OVARIEN

Si la patiente était réglée, elles ont toujours été effectuées en phase folliculaire, sitôt les règles terminées, pour être achevées quelques jours avant la date présumée de l'ovulation. et en tous cas au plus tard au 12^{me} jour du cycle.

Après récolte des urines de 24 h. et prélèvement d'un échantillon sanguin pour détermination des taux hormonaux urinaires et plasmatiques de base, la patiente reçoit 0,5 mg. de dexaméthasone per os toutes les 6 h. pendant 3 jours. Au cours du 3^{me} jour on récolte à nouveau l'urine de 24 h. et on prélève un échantillon sanguin au matin du 4^{me} jour, pour les dosages dits *sous dexaméthasone*. Si l'épreuve est poursuivie la patiente reçoit encore du 4^{me} au 6^{me} jour toutes les 6 h. 0,5 mg. de dexaméthasone + 1 mg. de diethylstilbœstrol. On récolte une dernière fois l'urine de 24 h. du 6^{me} au 7^{me} jour avant d'effectuer un prélèvement sanguin au matin du 7^{me} jour pour dosage « *sous dexaméthasone + stilbœstrol* ». Durant toute l'épreuve la patiente mène une vie normale mais s'abstient de tout effort physique inhabituel.

Figure 5 — Épreuves dynamiques de freinage hypophyso - surrénalien et hypophyso-ovarien



5.4. RÉSULTATS

5.4.1. TAUX HORMONAUX DE BASE

5.4.1.1. POUR L'ENSEMBLE DES PATIENTES AVEC SYNDROME D'HYPERANDROGÉNIE

L'élimination urinaire de base des 17-CS a été déterminée dans les 98 cas étudiés. Sa valeur moyenne était de 14,6 ± 2,8 mg/24 h. (SEM), soit supérieure à la limite supérieure admise de 14 mg/24 h. pour une femme saine. Elle était pathologique, soit supérieure à 14 mg/24 h. dans 49 cas, c'est-à-dire 50 %. Parmi les 7 patientes dont l'élimination urinaire dépassait 30 mg/24 h., 3 souffraient d'une tumeur surrénalienne et 3 d'un syndrome adréno-génital.

L'élimination urinaire du pregnanetriol a été mesurée dans 80 cas avec une valeur moyenne de 0,28 ± 0,07 mg/24 h. (SEM). Cette valeur n'est pas significativement distincte de celle des sujettes saines dont le range va de 0 à 0.4 mg/24 h. En considérant les cas individuels on voit que l'élimination du pregnanetriol urinaire était pathologique, c'est-à-dire supérieure à 0,4 mg/24 h. dans 17 cas ou 22,5 %.

Le taux plasmatique de testostérone a été déterminé dans 79 cas avec une valeur moyenne de 549 pg/ml ± 115,6 (SEM), soit significativement plus élevée que celle d'un collectif de 30 femmes saines avec 484 ± 32.4 pg/ml. Il a été trouvé pathologique, c'est-à-dire supérieur à 800 pg/ml dans 23 cas soit 30 % des patientes.

Le taux plasmatique d'androstènédione a été mesuré chez 62 patientes avec une valeur moyenne de 2945 ± 894 pg/ml (SEM), significativement plus élevée que celle d'un collectif de 31 patientes saines avec 1469 ± 96 pg/ml. Un taux pathologique, c'est-à-dire supérieur à 2200 pg/ml a été observé dans 40 cas, c'est-à-dire 64,5 %. Le tableau 3 résume ces résultats.

Tableau 3 — Dosages de base des 17-CS et du PGT urinaires, de la Te et de l'△ plasmatiques dans les syndromes d'hyperandrogénie de la fsemme

Paramètre mesuré	dans ... cas	trouvé path. c.à.d. sup. à ...	dans ... cas	soit ... %
17-CS urinaires	98	14mg/24h.	49	50
PGT urinaire	80	0.4mg/24h.	17	22.5
Te plasmatique	79	800pg/ml	23	29.5
△ plasmatique	62	2200pg/ml	40	64.5

Testostérone et androstènédione ont été mesurés ensemble dans 61 cas: leurs taux étaient tous deux élevés dans 14, c'est-à-dire 23 %. La testostérone n'était élevée que dans 3 cas où l'androstènédione était normale mais l'androstènédione était élevée dans 22 cas alors que la testostérone était normale. L'androstènédione était donc augmentée soit isolément, soit associée à la testostérone dans 36 cas ou 59 %.

Testostérone, androstènédione et 17-CS ont été tous 3 déterminés simultanément dans 57 cas:

Le tableau N° 4 montre l'incidence des dosages pathologiques lorsque l'élimination urinaire des 17-CS était normale ou augmentée. On voit p. ex. que dans 60 % des cas où l'élimination des 17-CS était normale, les dosages de la testostérone et de l'androstènédione plasmatiques révélaient en revanche une ou deux valeurs pathologiques. Au contraire, lorsque l'élimination urinaire des 17-CS était augmentée dans les 3/4 des cas, la testostérone et/ou l'androstènédione plasmatique était augmentée aussi.

Tableau 4:

Dosage de base des 17-CS urinaires. Mise en évidence du nombre de patientes dont les dosages plasmatiques de base de testostérone et d'androstènédione (△) sont normaux (n) ou augmentés (↗) avec, simultanément:

1) des 17-CS urinaires normaux

2) des 17-CS urinaires augmentés.

1) 17-CS urinaires normaux (25 cas)	Te ↗ + △ ↗ : 3 cas	} 15 cas	= 60 %
	Te ↗ + △ n : 3 cas		
	Te n + △ ↗ : 9 cas		
	Te n + △ n : 10 cas	10 cas	= 40 %
2) 17-CS urinaires augmentés (32 cas)	Te ↗ + △ ↗ : 9 cas	} 24 cas	= 75 %
	Te ↗ + △ n : 2 cas		
	Te n + △ ↗ : 13 cas		
	Te n + △ n : 8 cas	8 cas	= 25 %

5.4.1.2. EN FONCTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Les différents syndromes d'hyperandrogénie ont été subdivisés en 3 sous-groupes : 1) hirsutisme, 2) acné, 3) aménorrhée secondaire.

Les valeurs individuelles sont représentées sur la fig. N° 6. Seules les valeurs moyennes des patientes présentant un hirsutisme clinique ont été calculées et reportées sur le tableau N° 5, et ceci en fonction de la présence ou l'absence de troubles du cycle associés. Vu le faible nombre de patientes se présentant avec un symptôme dominant d'acné ou d'aménorrhée secondaire, les valeurs moyennes de ces collectifs ont été indiqués sur le tableau N° 6 tout en sachant qu'elles sont peu représentatives de la réalité par suite de la petitesse de ce collectif.

Figure 6 — Répartition des valeurs absolues individuelles de base des 17-CS urinaires, de l'androstènédione et de la testostérone plasmatiques avec les valeurs moyennes ± SEM dans trois groupes de patientes :

1) Patientes avec hirsutisme comme symptôme dominant.

2) Patientes avec acné comme symptôme prédominant.

3) Patientes avec aménorrhée secondaire comme symptôme prédominant.

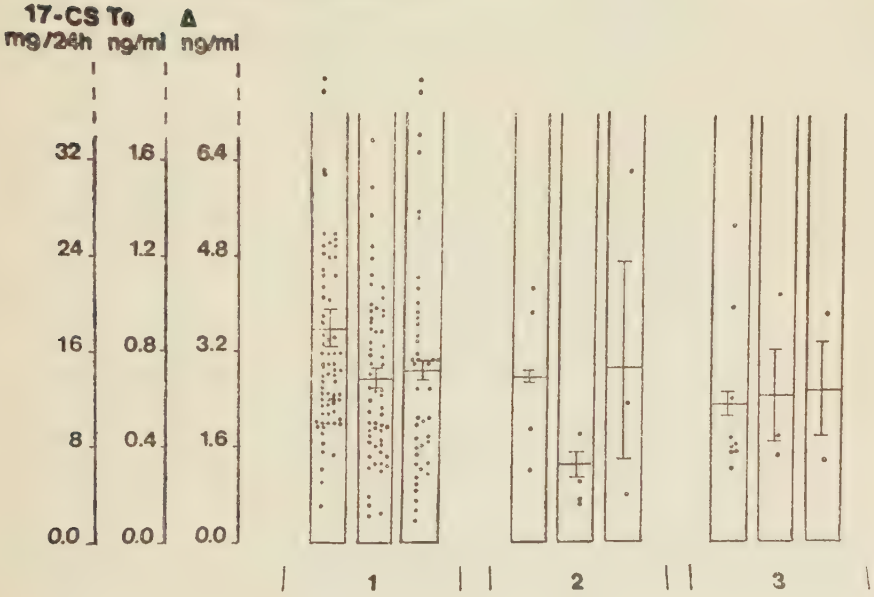


Tableau 5 : Valeurs moyennes (x) et SEM des 17-CS et du PGT urinaires, de la Te et de l'△ plasmatiques chez des patientes avec hirsutisme :

Groupe I : toutes les patientes avec hirsutisme, puis subdivisées en...

Groupe II : patientes avec hirsutisme et cycles réguliers

Groupe III : patientes avec hirsutisme et cycles irréguliers.

Paramètres	I			II			III		
	Nbre de cas	$\bar{x}$	SEM	Nbre de cas	$\bar{x}$	SEM	Nbre de cas	$\bar{x}$	SEM
17-CS mg/24h	76	18	1,4	44	16,8	1,2	32	18	1,25
PGT mg/24h	68	0,5	0,1	41	0,5	0,1	27	0,5	0,2
Te pg/ml	59	689,7	54,6	37	705,8	57,2	22	662,9	76,7
△ pg/ml	49	3055,1	324,6	34	3308,5	441,7	15	2494	342,1

Tableau 6 — Valeurs moyennes de base et SEM des 17-CS, du pregnanetriol urinaires, de la testostérone, de l'androstènédione plasmatique chez des patientes présentant un syndrome clinique d'hyperandrogénie avec prédominance dans le groupe 1 de l'hirsutisme, dans le groupe 2 de l'acné, dans le groupe 3 de l'aménorrhée secondaire.

paramètres	Syndromes cliniques d'hyperandrogénie									Sujets sains		
	1. Hirsutisme			2. Acné			3. Aménorrh. II					
	Collectif	$\bar{x}$	SEM	Collectif	$\bar{x}$	SEM	Collect.	$\bar{x}$	SEM	Collect.	$\bar{x}$	SEM
17-CS mg/24h	76	18	1,4	4	14,1	3,7	9	11,7	2,3			
PGT mg/24h	68	0,5	0,1	2	0,15	0,04	2	0,2	0,09			
Te pg/ml	59	689,7	45,6	5	330,8	83,4	3	626,6	217,8	30	484	32,4
Δ pg/ml	49	3055,1	324,6	3	3146,6	1638,1	3	2633,3	721,8	31	1469,5	96,9

5.4.1.2.1. HIRSUTISME

Les valeurs moyennes tant des 17-CS, du pregnanetriol urinaire que de la testostérone et de l'androstènédione plasmatiques sont toutes significativement élevées. La présence (32 cas) ou l'absence de troubles du cycle (44 cas) ne révèle de différence significative que pour le taux moyen d'androstènédione plus élevé chez les patientes sans, qu'avec troubles du cycle.

5.4.1.2.2. ACNÉ

Le faible nombre de cas n'a pas permis de calculer des moyennes représentatives mais on voit néanmoins que la dispersion des valeurs individuelles est la même que dans l'hirsutisme.

5.4.1.2.3. AMÉNORRHÉES SECONDAIRES

Les mêmes remarques s'appliquent ici que pour l'acné.

5.4.2.0. TESTS DYNAMIQUES DE FREINAGE HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN DANS LES SYNDROMES D'HYPERANDROGÉNIE (Tab. N° 7, fig. N° 7, 8)

Dans ce collectif sont exclues les 3 patientes qui souffraient d'une tumeur surrénalienne virilisante et dont les tests seront décrits séparément, et les patientes avec acné ou aménorrhée secondaire comme symptôme prédominant.

5.4.2.1. FREINAGE HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN PAR LA DEXAMÉTHASONE

17-CS : la valeur moyenne de base de 16,49 ± 0,9 mg/24 h. a chuté à 6,23 ± 0,3 mg/24 h. sous dexaméthasone. Toutes les valeurs individuelles se sont normalisées et dans le 90 % des cas elles étaient inférieures à 10 mg/24 h.

Figure 7 — Répartition des valeurs résiduelles post dexaméthasone des 17-CS urinaires (a), de la testostérone plasmatique (b), de l'androstènédione plasmatique (c). Répartition en fonction de leur taux.

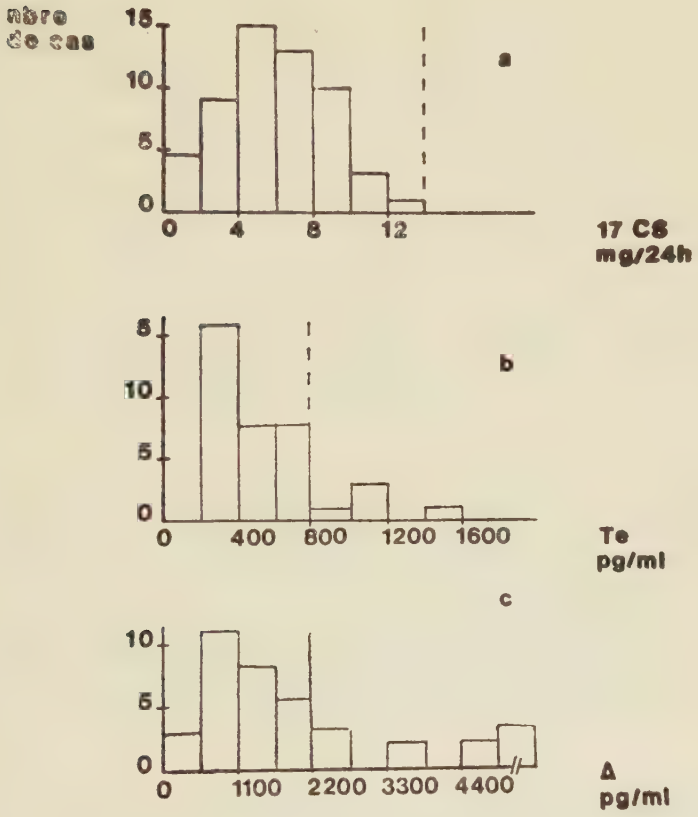
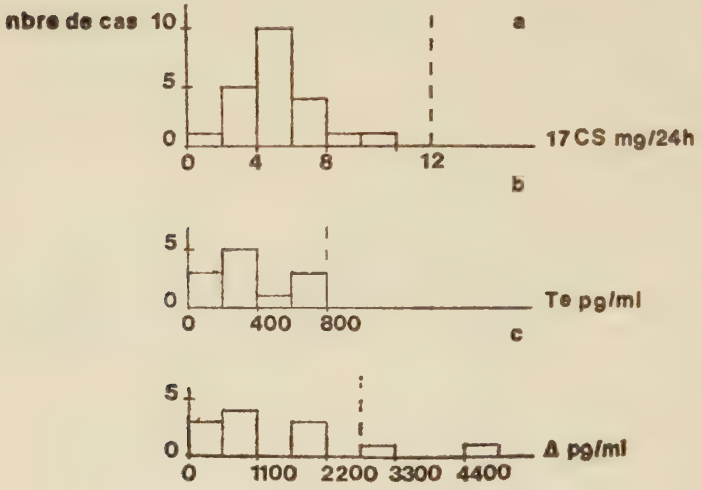


Figure 8 — Répartition des valeurs résiduelles post dexaméthasone + stilboestrol des 17-CS urinaires (a), de la testostérone plasmatique (b), de l'androstènédione plasmatique (c). Répartition en fonction de leur taux.



Testostérone : la valeur moyenne de base de 740 ± 61,8 pg/ml chute à 428 ± 54,5 pg/ml sous dexaméthasone. 88 % des valeurs individuelles se normalisent sous dexaméthasone et 65 % des cas chute à moins de 400 pg/ml.

Androstènédione : la valeur moyenne de base de 3175 ± 389,1 pg/ml chute à 2234 ± 3573 pg/ml. Les valeurs individuelles se normalisent dans 73 % des cas et chutent même à moins de 1100 pg/ml dans 58 % des cas. De nombreuses valeurs résiduelles restent cependant élevées.

5.4.2.2. TESTS DYNAMIQUES DE FREINAGE HYPOPHYSO-SURRÉNALIEN PAR LA DEXAMÉTHASONE ET HYPOPHYSO-OVARIEN PAR LE DIETHYLSTILBŒSTROL

Sur le tableau N° 7 figurent les valeurs moyennes ± 1 SEM, a) de base, b) sous dexaméthasone, c) sous dexaméthasone + stilbœstrol et les composantes ACTH dépendantes, c'est-à-dire B - A et LH dépendants, c'est-à-dire C - B.

Si sous dexaméthasone 12 % des patientes gardent des taux individuels de testostérone élevés, toutes en revanche les ont normalisés sous dexaméthasone + stilbœstrol. Pour l'androstènédione, si 27 % des patientes gardent des taux pathologiques sous dexaméthasone, 20 % ne les normalisent pas non plus sous dexaméthasone + stilbœstrol.

5.4.2.2.1. HIRSUTISME AVEC OU SANS TROUBLE DU CYCLE

Dans un groupe de 49 patientes hirsutes nous avons pu séparer les 15 dont le cycle menstruel était régulier (sous-groupe A) des 34 dont les cycles étaient irréguliers ou abolis (sous-groupe B).

Les valeurs moyennes de base des 17-CS, du pregnanetriol et de la testostérone et de l'androstènédione ne sont pas significativement distinctes (tab. 7).

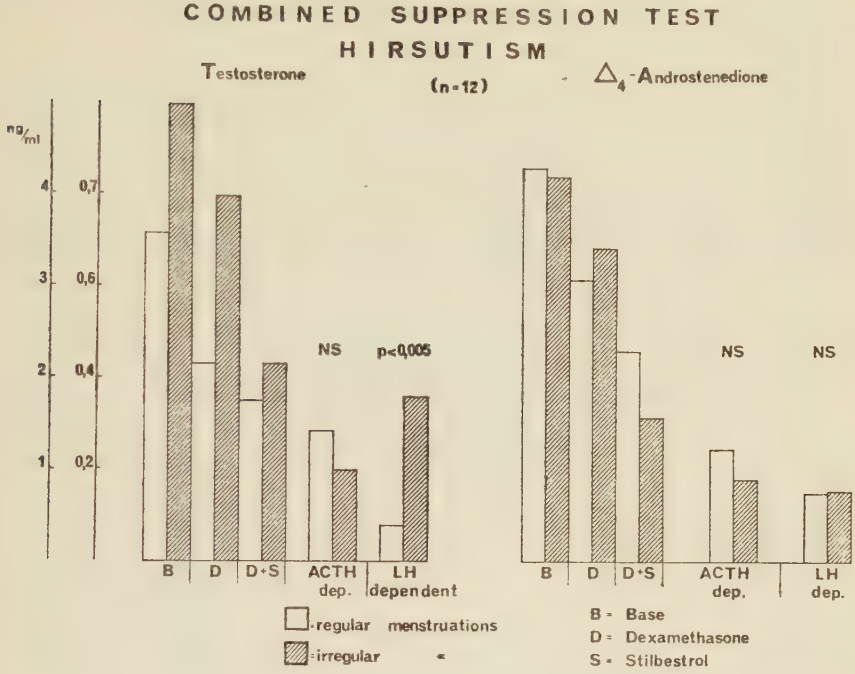
Une épreuve de freinage hypophyso-ovarien et hypophyso-surrénalien a pu être effectuée dans 38 cas. Elle a fait apparaître une différence significative entre la composante LH dépendante de l'androstènédione plus élevée en présence qu'en l'absence de troubles du cycle (fig. 9).

Tableau 7 : Valeurs moyennes (x) ± SEM dans des cas d'hyperandrogénie de la femme, avec comme symptôme majeur, l'hirsutisme : valeurs moyennes des 17-CS, du PGT urinaires, de la Te et de l'△ plasmatiques de base, après freinage hypophyso - surrénalien à la dexaméthasone (dexa), après freinage hypophyso-ovarien à la dexaméthasone et au stilbœstral (dexa + s). Subdivision en cas avec cycles réguliers et cycles irréguliers.

Hirsutisme avec cycles réguliers et avec cycles irréguliers

	17-CS urinaires			PGT urinaire			Te plasmatique			Δ plasmatique		
	n	$\bar{x}$	SEM	n	$\bar{x}$	SEM	n	$\bar{x}$	SEM	n	$\bar{x}$	SEM
tous les cas	72	18,0	1,4	68	0,5	0,1	49	689,7	45,6	49	3055,1	324,6
cycles régul.	44	16,8	1,2	42	0,5	0,1	15	705,6	57,2	15	3308,5	441,7
cyc. irrégul.	32	16,0	1,2	26	0,2	0,2	34	662,9	76,7	34	2494.0	342,1
Tests de freinage dexa												
tous les cas	55	16,4	0,9	30	0,5	0,1	37	740,3	81,8	37	3175,0	389,1
post dexa		8,2	0,5		0,4	0,2		428,2	54,5		2234,0	357,3
comp. surr.		10,2			0,1			312,1			941,0	
Tests de freinage dexa + stilb.												
tous les cas	22	14,3	1,4				12	809,1	108,1	12	4283,3	781,0
post dexa		6,2	0,5					553,0	90,2		3132,2	682,9
post dexa + s.		5,3	0,4					397,8	65,5		2154,4	587,0
comp. surr.		8,1			0,1			256,1			1151,1	
comp. over.		0,9						155,0			977,8	
Hirsutisme avec cycles réguliers												
Tests de freinage dexa												
tous les cas	30	16,8	1,2	18	0,5	0,2	21	788,4	84,2	21	4322,2	781,0
post dexa		6,0	0,4		0,6	0,3		420,2	73,9		2573,0	515,7
comp. surr.		10,8			0,0			368,2			1749,0	
Tests de freinage dexa + stilb.												
tous les cas	13	14,3	1,4				8	715,0	115,8	8	4292,8	979,7
post dexa		6,2	0,5					430,8	81,7		3072,8	825,2
post dexa + s.		5,6	0,5					380,5	91,8		2320,0	746,3
comp. surr.		9,5						285,0			1220,0	
comp. over.		0,6						50,0			752,0	
Hirsutisme avec cycles irréguliers												
Tests de freinage dexa												
tous les cas	24	16,4	1,5	12	0,4	0,1	16	677,2	90,8	16	2855,0	376,9
post dexa		8,2	0,4		0,6	0,3		438,8	83,3		1625,0	476,9
comp. surr.		10,2			0,0			238,4			1230,0	
Tests de freinage dexa + stilb.												
Tous les cas	8	12,8	1,1				4	997,5	220,6	4	4250,0	1350,0
post dexa		6,1	0,9					797,5	169,0		3340,0	1560,0
post dexa + s.		4,7	0,8					432,5	85,5		1375,0	525,0
comp. surr.		6,7						200,0			910,0	
comp. ov.		1,4						365,0			1765,0	
Valeurs normales chez la femme												
							3	484,4	32,4	3	1469,5	86,9

Figure 9 — Epreuves de freinage hypophyso - surrénalien par la dexamethasone et hypophyso-ovarien par le stilbœstrol dans l'hirsutisme.



5.4.2.2.2. PATIENTES PORTEUSES D'UNE TUMEUR SURRÉNALIENNE VIRILISANTE

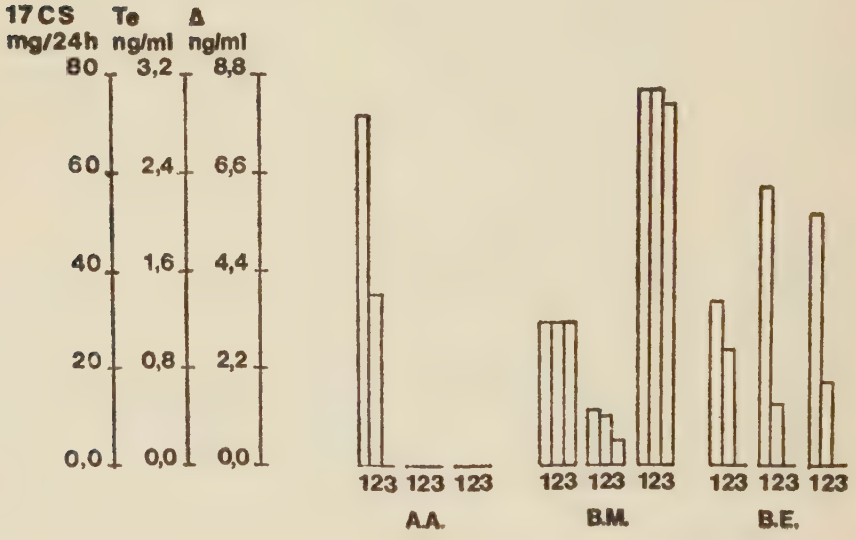
A.A.: l'élimination urinaire de base des 17-CS était de 73 mg/24 h., et a chuté après dexaméthasone à 33,5 mg/24 h. Parallèlement l'élimination urinaire des 17-OH physiologique à 9,5 mg/24 h. chutait de façon normale à 1,5 mg/24 h. L'élimination urinaire de base du pregnanetriol était faible, inférieure à 0,1 mg/24 h.

B.M.: l'élimination urinaire de base des 17-CS était de 29 mg/24 h., et ne s'abaissait ni après administration de dexaméthasone, ni après celle de dexaméthasone + stilbœstrol. En revanche l'élimination urinaire des 17-OH était de 15,8 et chutait à 11,6 mg/24 h. sous dexaméthasone. Quant à l'élimination urinaire de pregnanetriol elle était basse, inférieure à 0,2 mg/24 h. Parallèlement le taux de testos-

térone plasmatique physiologique avec 460 pg/ml s'abaissait à 410 sous dexaméthasone et à 200 sous dexaméthasone + stilbœstrol. Celui d'androstènédione était fortement élevé à 8500 pg/ml, nullement affecté par l'administration de dexaméthasone et ne chutant qu'à 8100 pg/ml après administration de dexaméthasone + stilbœstrol.

B.E.: l'élimination urinaire de base des 17-CS était élevée à 34 mg/24 h., chutant à 24 sous dexaméthasone. L'élimination urinaire des 17-OH était de 8,2 mg/ 24 h., chutant à 3,7 mg/24 h. sous dexaméthasone. Le taux plasmatique de testostérone était élevé à 2300 pg/ml, chutant à 500 pg/ml sous dexaméthasone. Le taux d'androstènédione était fortement élevé à 5700 pg/ml, chutant à 1900 pg/ml après dexaméthasone (fig. 10).

Figure 10 — Tests de freinage hypophyso - surrénalien (2), hypophyso-ovarien (3), des 17-CS urinaires, de la testostérone plasmatique et de l'androstènédione plasmatique chez trois personnes souffrant de tumeurs surrénaliennes (A.S. / B.M. / B.E.).



6. DISCUSSION

Eu égard au collectif de référence établi et en accord avec les normes de la littérature (11, 25), nous avons admis comme limite supérieure de l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes chez la femme 14 mg/24 h., pour celle de pregnanetriol 0,4 mg/24 h., pour le taux de testostérone plasmatique 800 pg/ml et pour celui d'androstènédione plasmatique 2200 pg/ml. Nous avons étudié la répartition des valeurs individuelles de nos patientes et constaté pour chaque paramètre observé une diminution proportionnelle du nombre des cas en fonction de l'augmentation des valeurs individuelles. Cette observation fait penser que les patientes avec une hyperandrogénie non tumorale représentent davantage une déviation hors des limites normales, comme la partie toute latérale d'une courbe de Gauss, plutôt qu'une entité physiopathologique distincte. Tel n'est en revanche pas le cas des 3 patientes avec tumeur surrénalienne, dont certaines valeurs individuelles s'écartent entièrement des limites du collectif observé.

Le but principal de ce travail était une tentative d'apprécier la valeur diagnostique des principaux dosages hormonaux et des épreuves dynamiques couramment disponibles aujourd'hui dans l'étude de la fonction androgénique de la femme.

Le dosage des 17-CS urinaires est la mesure la plus ancienne, la plus simple et la plus couramment utilisée encore aujourd'hui pour apprécier la fonction androgénique. En fait les 17-CS totaux sont les métabolites de plusieurs hormones stéroïdiennes dont la testostérone. Or la testostérone est l'androgène biologiquement le plus actif, mais son taux de sécrétion quotidienne chez la femme est estimé à 0,5 mg/24 h. (73). De cette valeur, 40 % seulement est éliminé sous forme de 17-CS (73). Ainsi ce dernier paramètre ne reflète-t-il pas avec les 6 à 14 mg/24 h. que l'on observe en moyenne, la production journalière de testostérone qui pourrait être triplée sans qu'il en résulte pour autant une modification sensible de leur élimination. En revanche l'androstènédione et la déhydroépiandrostérone y contribuent dans une plus large mesure (85). Le chromatogramme fractionné des 17-CS totaux fait ainsi apparaître la DHA comme un métabolite important

des corticostéroïdes. Toutefois nous verrons plus loin qu'il n'est pas possible de préciser au vu du chromatogramme des 17-CS urinaires totaux, dans un échantillon de base, de leur origine prédominante ovarienne ou surrénalienne.

Il était donc justifié de recourir à d'autres dosages hormonaux plus directement représentatifs des androgènes circulants. S'il est indispensable pour les 17-CS urinaires d'avoir une collection exacte de l'urine de 24 h., il est nécessaire aussi pour la testostérone plasmatique d'être dosée toujours au même moment du cycle, voire même de la journée. En effet, le taux plasmatique de testostérone peut varier au cours du cycle. Il présente en particulier un pic majeur en période ovulatoire et 2 pics occasionnels moins importants dans la phase lutéale (40). L'androstènédione voit aussi son taux plasmatique moyen s'élever dans la 2^{me} moitié du cycle. Ainsi donc est-il préférable de choisir la période folliculaire pour apprécier la fonction androgénique d'une patiente si l'on ne veut pas que des fluctuations spontanées viennent interférer. Dans notre collectif la majorité des tests ont été effectués entre le 6^{me} et le 12^{me} jour du cycle.

L'existence d'un rythme circadien de testostérone plasmatique avec un pic matinal et une valeur minimale en fin de journée a été observée (7, 64, 70) et infirmée (28).

Lorsqu'on apprécie le taux de la testostérone plasmatique il est important de se rappeler qu'il n'est pas le reflet direct de son taux de sécrétion mais qu'il résulte aussi de sa clearance métabolique. Ces divers paramètres peuvent être influencés diversément dans l'hirsutisme (8, 38, 46, 49).

La méthode utilisée dans ce travail a déterminé le taux de testostérone plasmatique total (53), à savoir les fractions libres et liées à la sex-hormone-binding-globuline (SHBG). Or on sait maintenant que dans certains cas d'hirsutisme idiopathique ou de syndrome d'ovaire polykystique, le taux de la SHBG peut être diminué et par conséquent celui de testostérone libre biologiquement active augmenté (5, 60, 72, 83, 84), sans que le taux de testostérone total ne soit modifié. Dans certains cas donc une hyperandrogénie vraie n'aura pu être détectée par les méthodes utilisées ici, et l'incidence des cas où l'hyperandrogénie est techniquement biologiquement objectivable aujourd'hui serait donc plus grande que celle décrite ici. L'androstènédione en revanche n'est pratiquement pas liée à la SHBG et seulement de façon très lâche à l'albumine.

Le taux plasmatique de la SHBG est fortement influencé par les taux d'œstrogènes et d'androgènes circulants. Ainsi les œstrogènes augmentent-ils le taux de SHBG, alors que les androgènes le diminuent. Mais de surcroît ces hormones influencent l'activité enzymatique de la 5 alpha hydroxylase (82) qui permet la transformation de testostérone en dihydrotestostérone, sa forme biologiquement active (41, 58) ; les œstrogènes l'inhibent alors que les androgènes

l'activent. Ainsi existe-t-il une véritable régulation périphérique, favorisant l'antagonisme androgène-œstrogène à la hauteur des cellules cible. C'est aussi dans l'activité de la 5 alphahydroxylase que l'on pourrait rechercher la sensibilité individuelle si différente d'un sujet à un autre vis-à-vis des androgènes. Ces quelques remarques laissent entrevoir la complexité de l'équilibre œstrogène-androgène et la prudence avec laquelle il faut interpréter tant les taux plasmatiques de la testostérone que l'excrétion urinaire des 17-CS.

Le tableau N° 3 montre que dans l'ensemble du collectif des patientes avec syndrome clinique d'hyperandrogénie, c'est l'androstènédione plasmatique qui était le plus souvent élevé (64,5 %), suivi des 17-CS urinaires (50 %), de la testostérone plasmatique (29,5 %), et du pregnanetriol urinaire (22,5 %). Il apparaît donc que le dosage des seuls 17-CS urinaires laisse échapper un pourcentage important de syndromes d'hyperandrogénie. Ce fait apparaît sur le tableau N° 4 où l'on voit que 60 % des patientes dont l'élimination urinaire des 17-CS était normale, présentaient néanmoins une élévation des taux plasmatiques de testostérone et d'androstènédione. D'autre part, parmi celles dont l'élimination urinaire des 17-CS était augmentée, seules 25 % avaient des taux de testostérone et d'androstènédione normaux. Il faut donc admettre qu'un autre androgène contribuait à l'élimination urinaire des 17-CS et ce pourrait être le plus vraisemblablement la déhydroépiandrosterone. Il est donc possible que ce dosage plasmatique restreindrait encore le nombre des syndromes hyperandrogéniques qui n'ont pu être documentés biologiquement ici.

Selon les auteurs le taux de la testostérone plasmatique est élevé dans 17 à 75 % des cas d'hirsutisme (2, 6, 19, 83). Notre incidence de 30 % semble donc tout à fait vraisemblable. Les divergences observées s'expliquent probablement avant tout par le critère de sélection des patientes. Rien n'est plus malaisé en effet de tracer la limite entre une pilosité physiologique et un hirsutisme (44, 61). Les critères ne peuvent être objectifs, dépendent de la sévérité de celui qui les applique, de la sensibilité de celles qui le consultent.

Nous avons eu parmi les 98 patientes observées 3 qui présentaient une tumeur surrénalienne virilisante. Cette incidence est donc rare, mais non exceptionnelle. Dans les 3 cas l'élimination urinaire des 17-CS était supérieure à 25 mg/24 h., soit en accord avec les observations de la littérature. C'est parmi ces patientes que nous avons observé les taux les plus élevés d'androstènédione plasmatique avec 4300 et 5700 pg/ml, alors que les taux de testostérone étaient moins constamment augmentés. On remarque d'ailleurs de façon semblable que dans l'ensemble du collectif le taux d'androstènédione plasmatique était 2 fois plus souvent élevé que celui de testostérone lorsque l'élimination urinaire des 17-CS était augmentée.

Nous n'avons pas observé dans notre collectif d'arrhénoblastome ou de tumeur ovarienne virilisante, sans doute par suite de leur rareté.

Mentionnons cependant que habituellement l'arrhénoblastome sécrète avant tout de la testostérone, et qu'il est donc en mesure de viriliser rapidement une femme avec des quantités de testostérone qui restent encore bien insuffisantes pour augmenter de façon significative l'élimination urinaire des 17-CS. Un hirsutisme donc d'apparition tardive rapidement évolutif s'accompagnant d'une élimination de 17-CS urinaire normale et d'un taux de testostérone plasmatique élevé doit faire fortement évoquer ce diagnostic.

L'élimination urinaire de pregnanetriol n'était élevée que dans 22,5 % des cas. Cette situation traduit en principe l'existence d'un bloc fruste de la 21 ou de la 11 hydroxylase, c'est-à-dire d'un syndrome adréno-génital à révélation tardive (35, 45, 67), ou éventuellement d'une tumeur surrénalienne virilisante (35). En fait, l'incidence de formes frustes de syndrome adréno-génital était peut-être supérieure à 22 % dans notre collectif. Il eût été nécessaire cependant pour l'affirmer de procéder soit à des épreuves de stimulation surrénaliennes par l'ACTH ou à des tests par la métopirone (17, 24, 48, 57) qui permettent d'accentuer et par conséquent de mieux révéler l'anomalie enzymatique.

Il a été montré que dans le syndrome adréno-génital le taux de testostérone plasmatique est souvent élevé (9, 50). Dans notre collectif seuls quelques cas dont l'élimination urinaire du pregnanetriol était élevée avaient aussi un taux de testostérone plasmatique élevé.

En première conclusion, l'analyse de ces valeurs hormonales de base montre que le dosage des 17-CS urinaires reste pleinement valable, qu'ils sont augmentés dans plus de 50 % des cas et que lorsqu'ils dépassent 25 mg/24 h. on doit évoquer le diagnostic de tumeur surrénalienne virilisante ou de syndrome adréno-génital. Le dosage du pregnanetriol urinaire permet de dépister dans le 1/5 des cas env. une forme fruste de syndrome adréno-génital qui justifiera parfois l'indication à un traitement par les corticoïdes. Les dosages plasmatiques de la testostérone et de l'androstènédione sont particulièrement utiles lorsque l'élimination urinaire des 17-CS est normale, parce qu'ils sont alors eux pathologiques encore dans 60 % des cas. Parmi les 4 paramètres étudiés, c'est le taux de l'androstènédione plasmatique qui est le plus souvent pathologique (64,5 %).

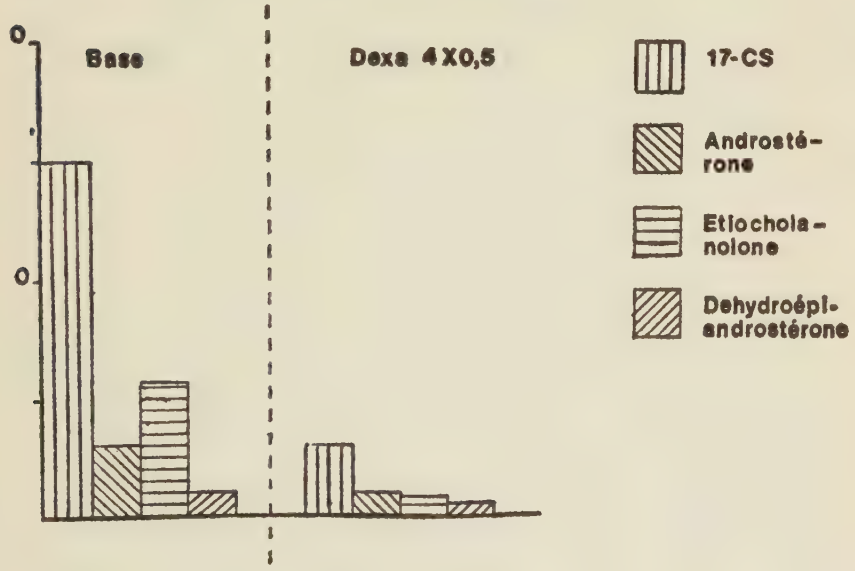
CHROMATOGRAPHIE DES 17-CS :

Par chromatographie il est possible de fractionner les 17-CS urinaires totaux en 4 fractions distinctes : la première composée d'artefacts, la deuxième comprenant l'androstérone et l'étiocholanolone, la troisième la déhydroépiandrostérone, et la quatrième les 17-CS 11 hydroxylés. Théoriquement androstérone et étiocholanolone sont

principalement d'origine ovarienne, alors que la déhydroépiandrostérone, comme les 17-OH, 17-CS, sont plutôt d'origine surrénalienne. Cette conception est cependant erronnée, comme en témoigne le cas d'une patiente de 20 ans qui présentait un hirsutisme modéré et une élimination urinaire des 17-CS de 15 mg/24 h. (fig. N° 11). La chromatographie des 17-CS montrait une excrétion d'androstérone et d'étiocholanolone très importante, alors que celle de la déhydroépiandrostérone était minime. On eût été tenté à première vue de considérer cette hyperandrogénie comme étant d'origine ovarienne. Toutefois, à l'épreuve de freinage par la dexaméthasone, on pouvait constater que androstérone et étiocholanolone chutaient de façon très importante. Ils étaient donc ACTH dépendants et vraisemblament d'origine surrénalienne.

Cet exemple montre que l'élimination urinaire de base des 17-CS, même avec un chromatogramme, ne permet pas de présumer avec certitude de leur origine principalement ovarienne ou surrénalienne.

Figure 11 — Chromatogramme de base et chromatogramme post dexaméthasone chez une patiente souffrant d'un syndrome clinique d'hyperandrogénie. (O.R.)



ÉPREUVES DYNAMIQUES :

Si les dosages hormonaux de base permettent d'objectiver l'existence d'une hyperandrogénie, ils ne précisent cependant pas dans la majorité des cas son origine surrénalienne, ovarienne, ou mixte. Certes, des dosages sélectifs effectués dans la veine surrénalienne ou ovarienne permettent de préciser cette origine (81). Mais cette précision n'est peut-être pas encore suffisante pour orienter une action thérapeutique et peut même être trompeuse. En effet, la découverte d'un taux de testostérone plasmatique élevé dans la veine ovarienne p. ex. ne signifie nullement qu'il y a certainement une pathologie ovarienne à son origine. On sait en effet que la testostérone circulante peut provenir d'une conversion de l'androstènédione ou de la déhydroépiandrostérone. Il est donc tout à fait possible qu'une production accrue de l'une de ces 2 hormones par la surrénale soit convertie secondairement au niveau de l'ovaire en testostérone et apparaisse dans la veine ovarienne. Ainsi s'expliquerait le fait que la testostérone de la veine ovarienne puisse être parfois ACTH dépendante, et que son taux dans la veine ovarienne s'abaisse lorsque la sécrétion hypophyso-surrénalienne est inhibée par l'administration de dexaméthasone. Sur le plan thérapeutique cette distinction est importante car, bien qu'issu du sang veineux ovarien, cet androgène sera freiné par une action au niveau de la surrénale. Les tests dynamiques de freinage hypophyso-surrénaliens et hypophyso-ovariens ne permettent donc pas de préciser la part des composantes ovariennes et surrénaliennes dans l'hyperandrogénie, mais simplement celle des composantes ACTH ou LH dépendantes.

L'analyse des résultats des épreuves dynamiques de freinage hypophyso-ovarien et hypophyso-surrénalien ne s'applique ici qu'aux patientes ne présentant pas de tumeur surrénalienne.

On peut voir tout d'abord que, après dexaméthasone, il y a eu normalisation de l'élimination urinaire des 17-CS dans tous les cas, alors que 4 patientes gardaient un taux de testostérone plasmatique et 9 un taux d'androstènédione plasmatique encore élevé. La répartition des valeurs résiduelles des 17-CS urinaires (fig. 7) montre une courbe régulière et symétrique avec une valeur moyenne de 6,2 mg/24 h. ($\pm$ 2,6) (SD). En revanche, la répartition des valeurs résiduelles de testostérones et d'androstènédione est plus étalée et ne dessine aucune courbe régulière. Après adjonction de dexaméthasone tous les taux de testostérone plasmatique se sont normalisés alors que 2 patientes gardaient un taux d'androstènédione légèrement élevé.

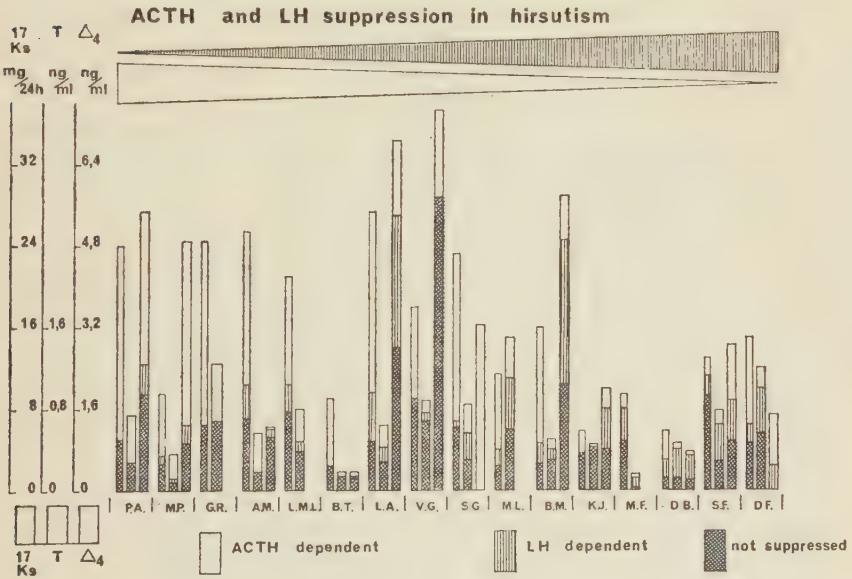
L'étude des composantes ACTH et LH dépendantes a donc fait apparaître une différence significative dans les cas d'hirsutisme avec ou sans trouble du cycle, les patientes dont le cycle est régulier ayant une valeur résiduelle d'androstènédione significativement plus basse que celles dont le cycle est irrégulier. Cette observation tendrait à

montrer tout d'abord que l'androstènédione responsable de l'hyperandrogénie est souvent d'origine ovarienne, puisque lorsqu'il existe une hyperandrogénie ovarienne, les patientes sont plus enclines à faire des troubles du cycle que lorsqu'elle est d'origine surrénalienne.

Cette observation est tout à fait plausible, on conçoit qu'une pathologie ovarienne puisse s'exprimer d'une part par des troubles du cycle, et d'autre part par une production exagérée d'hormones androgènes. Mais il est possible aussi qu'un excès d'hormones androgènes soit responsable de troubles du cycle, même si cet excès est d'origine surrénalienne. Les androgènes interfèrent, nous l'avons vu, tant au niveau hypothalamo-hypophysaire sur les sécrétions gonadotropes qu'en périphérie sur l'équilibre des œstrogènes.

L'analyse de 16 cas individuels montre que certaines patientes ont une composante LH nettement dominante, alors que pour d'autres, c'est la composante ACTH, mais qu'un pourcentage important aussi se situe à mi-chemin (fig. N° 12). Les épreuves dynamiques permettent donc dans un certain nombre de cas d'objectiver l'origine de l'hyperandrogénie, mais dans un certain nombre seulement. Ces observations, recourant maintenant au dosage des stéroïdes sexuels plasma-

Figure 12 — Tests de freinage hypophyso-surrénalien et hypophyso-ovarien chez 16 patientes souffrant d'un syndrome clinique d'hyperandrogénie. Mise en évidence des composantes ACTH et LH dépendantes.



tiques, sont en plein accord avec celles faites il y a 10 ans par Mahesh et Grumbach (54), qui utilisaient dans les tests dynamiques le dosage des 17-CS urinaires et de leur fraction 11 hydroxylée et 11 non hydroxylée. Ils avaient démontré que tant dans l'hirsutisme dit idiopathique et dans le syndrome de Stein-Leventhal on pouvait rencontrer des hyperandrogénies surrénaliennes, ovariennes ou mixtes, et postuler que le syndrome d'ovaire polykystique était probablement une façon qu'a l'ovaire de réagir à une hyperandrogénie qui peut être ovarienne ou surrénalienne, ou mixte. A l'appui de cette thèse figurait l'observation d'ovaires polykystiques s'étant développés en réponse à la présence d'une tumeur surrénalienne virilisante.

Chez les 3 patientes qui présentaient une tumeur surrénalienne, les valeurs résiduelles des 17-CS restaient très élevées, même si dans 1 cas la chute à partir des valeurs initiales était importante. Il en était de même pour les valeurs résiduelles de testostérone et d'androstènédione lorsqu'elles étaient primitivement élevées.

De l'étude des épreuves dynamiques, il ressort donc que les patientes présentant une hyperandrogénie non tumorale ont toutes normalisé leur taux de testostérone sous freinage de dexaméthasone + stilbœstrol, avec des valeurs inférieures à 800 pg/ml. Pour l'androstènédione seuls de rares cas gardaient une valeur légèrement supérieure à 2200 pg/ml. La présence de valeurs résiduelles supérieures devrait donc évoquer l'existence d'une sécrétion autonome et tumorale.

L'étude des composantes ACTH et LH dépendant paraît valable lorsqu'elle s'applique à des collectifs. Dans les cas individuels les résultats sont parfois francs, parfois mixtes. Si le problème de la patiente est avant tout celui d'une stérilité et de cycles anovulatoires, il apparaît particulièrement utile alors de pouvoir dépister les quelques formes dont l'hyperandrogénie est certainement surrénalienne, et par conséquent justiciable d'un traitement par la dexaméthasone. En revanche, lorsque l'hirsutisme est le symptôme dominant, il paraît inutile de recourir à des tests dynamiques longs et coûteux, car on sait par avance qu'un traitement de corticoïdes visant à freiner la sécrétion cortico - surrénalienne n'influence habituellement pas la pousse pilaire de façon objectivable. Des dosages de base seront alors suffisants pour objectiver l'existence d'une hyperandrogénie « idiopathique » et autoriser la prescription d'anti-androgènes et exclure les quelques cas justifiant des examens complémentaires : une élimination des 17-CS supérieure à 25 mg/24 h. évoque une tumeur surrénalienne, une élimination exagérée de pregnanetriol faisant penser à un syndrome adréno-génital ou à une tumeur surrénalienne, des 17-CS normaux avec une testostérone plasmatique très élevée évoquant l'arrhénoblastome. Dans ces 3 circonstances, et en s'appuyant sur les indications de la clinique, il y a, nous semble-t-il, indication à recourir à des épreuves de freinage.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aakvaag A, Vogt JH, Fylling P : Plasma and urinary androgens in hirsute women during adrenal and ovarian suppression. Acta endocrinologica (Kbh) 64, 103, 1970
2. Abraham GE, Odell WD : in « Immunological methods in steroid determination ». F. Peron and B. Caldwell (eds), p. 87, Appletone Century-Crofts, New York, 1970
3. Abraham GE, Zaven HC : Plasma steroids in hirsutism. Obstetrics and Gynecology 44/2, août 1974
4. Albright F : Disease of ductless glands in : Textbook of medicine. Edited by Cecil RL and Lœb RF ; Sanders, Philadelphia, 1959
5. Anderson DCR, Peppiatt R, Schuster L, Fisher R : Journal of Endocrinology 55 : 11, 1972 (Abstract)
6. Andre CM, James VHT : Plasma testosterone, androstenedione and urinary 17-oxosteroids in hirsutism. Journal of Endocrinology, 61, XXXII, avril 1974
7. Baker L, Kaye R, Root AW, Prasad ALN : Diazoxide treatment of idiopathic hypoglycemia of infancy. J. pediat. 71 : 494, 1967
8. Bardin CW, Lipstett MB : Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism. Journal of Clinical Invest, 46 : 891, 1967
9. Bardin CW, Mohandeau JA : Dynamics of androgen metabolism in women with hirsutism. Ann. of clin. research 2, 251, 1970
10. Bardin CW, Hembrec WC, Lipstett MB : Suppression of testosterone and androstenedione production rates with Dexamethasone in women with idiopathic hirsutism and polycystic ovaries. J. clin. End. 28, 1300, 1968
11. Borth R, Linder A, Riondel A : Urinary excretion of 17-hydroxy corticosteroids and 17-ketosteroids in healthy subjetcs, in relation to sex, age, body weight and height. Acta endocr. (Kbh) 25 : 33, 1957
12. Bradbury JT, Straddard FJ, Keetel WC : Observations on the polycystic ovary syndrome. Am. J. of Obst. and Gyn. 73, 954, 1958
13. Bray PF : Diphenylhidantoin (Dilantin R) after 20 years : a review with re-emphasis by treatment of 84 patients. Pediatrics 23 : 151, 1959
14. Casey JH, Burger HG, Kent JR, Kellic AE, Moxham A, Nabarro JDN : Treatment of hirsutism by adrenal and ovarian suppression. Journal of clinical Endocrinology 26, 1370, 1966
15. Cockayne EA : Inherited abnormalities of the skin and its appendages ; London, 1933. Oxford University Press

16. Cohen I, Thomas RG : Adrenal virilizing tumor and pregnancy. South African medical Journal 34, 46, 1960
17. Cope CL, Dennis PM, Pearson J : Some factors determining the adrenal response to metyrapone (SU 4885). Clinical Science 30, 249, 1966
18. Csitlag J : über Berufhypertrichose. Arch. Dermat. und Syph. 134 : 147, 1921
19. Ettinger B, von Werder K, Guy CT, Forsham PH : Plasma testosterone stimulation-suppression dynamics in hirsute women. The American Journal of Medicine 51, août 1971
20. Ettinger B, Goldfield EB, Burril KC, von Werder K, Forsham PH : Plasma Testosterone stimulation-suppression dynamics in hirsute women. The American Journal of Medicine 54, 195, 1973
21. Fleetwood JA, Leigh RJ, Hall R, Smith PA : Evidence for an underlying adrenocortical abnormality in hirsute women. Clinical Endocrinology 3, 457-463, oct. 1974
22. Flesh P : Hair growth in : Physiology and biochemistry of the skin p. 601, edited by Rothman S, Chicago 1954, University of Chicago Press
23. Forbes AB : Hypertrichosis. New England Journal of Medicine 273 : 602, 1965
24. Froesh ER, Labhart A, Neher R, Prader A, Ziegler W: Diagnostische Anwendung eines neuen Adrenostaticums. Schweizerische Medizinische Wochenschrifft 89, 623, 1959
25. Gandy HM, Moody CB, Peterson RE : Androgen levels in ovarian and adrenal venous plasma. Excerpta medica international Congr. Series 112-223, 1965
26. Ganong WF : The adrenal medulla and adrenal cortex in Review of medical physiology by Ganong Wf, 1969, Lang medical publications Los Altos California. Blackwel Scientific Publication, Oxford and Edinburgh
27. Goldzieher JW: Polycystic ovarian disease : Advances in Obstetrics and Gynecology, Vol I, p. 354, Marcus, St. L., CC Marcus, Eds. Baltimore : Williams and Wilkins 1967
28. Gordon RD, Spinks A, Dulmanis A, Hudson B, Halberg F, Barrter FC : Clinical Science 35 : 307, 1968
29. Gordon RD : Effects of hyperthyroidism and hypothyroidism on the metabolism of testosterone and androstenedion in man. Journal of clinical endocrinology 29 : 164, 1969
30. Gorlin RJ, Pindborg JJ : Syndromes of the head and neck, pp. 312-316, New York 1964, Mc Gram-Hill Book Co, Inc
31. Greenblatt RB, Baldwin KR : The polycystic ovary (Stein Leventhal syndrome), Clinical endocrinology EB Astwood, New York, Crune and Stratton, 1960

32. Greenblatt RB, Dominguez CJ, Mahesh VB : Achard-Thiers syndrome. « The hirsute female », p. 251, edited by Greenblatt RB, Springfield III, 1963, Charles C Thomas
33. Gross H, Horton R : Lancet I : 346, 1971
34. Hall R, Smith PA, Harkness RA, Smart GA : A study of the parents of patients with congenital adrenal hyperplasia : detection of heterozygote. Proceeding of the royal society of medicine 63 : 1040, 1970
35. Halperin G, Finkelsterin M : Biosynthesis of pregnanetriolone and pregnenetriol in congenital adrenal hyperplasia : Acta endocrinologica (Kbh) 54, 439, 1967
36. Hart ZH, Jaslow RI, Gomez MR : De Lange syndrome. American Journal of Disease in Childhood 109 : 325, 1965
37. Holzel A : Hypertrichosis in childhood. A clinical study. Acta pædiatrica 40 : 59, 1951
38. Horton R, Romanoff E, Walker J : Androstenedione and testosterone in ovarian venous and peripheral plasma during ovariectomy for breast cancer. Journal of clinical endocrinology and metabolism 26 : 1267-69, 1966
39. Horton R, Neisler J : Journal of clinical endocrinology and metabolism 28 : 479, 1968
40. Ismail AAA, Harkness RA, Lovaine JA : Variations au cours du cycle. Acta endocrinologica RGh 58 : 685, 1968
41. Ito J, Horton R : Dihydrotestosterone in human peripheral plasma. Journal of clinical endocrinology 31 : 362, 1970
42. Jervis GA, Stimson CW: De Lange syndrome the « Amsterdam Type » of mental defect with congenital malformation. Journal of Pediatry 63 : 634, 1963
43. Judd H, Yen S : Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle. Journal of clinical endocrinology 36 : 475, 1973
44. Karp L, Walter L, Hermann : Diagnosis and treatment of hirsutism in women. Obstetrics and Gynecology 41, feb. 1973
45. Kinoshit T, Isurugi K, Kumanoto Y, Takayasu H : Gas chromatographic estimation of urinary pregnanetriol, pregnanetriolone in congenital adrenal hyperplasia. Journal of clinical endocrinology 26, 1219, 1966
46. Kerschner MA, Bardin CW: Metabolism 21 : 667, 1972
47. Liddle GW: Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrom. Journal of clinical endocrinology 20, 1539, 1960
48. Liddle GW, Estop HL, Kendall JE Jr, Willaims WC Jr, Townes AW: Clinical application of a new test of pituitary reserve. Journal of clinical endocrinology 19, 875, 1959
49. Lipstett MB, Migeon CJ, Kirschner MA, Bardin CW: Annales internationales de médecine 68 : 1327, 1968

50. Lloyd CW, Lobotsky J, Segre EJ, Kobayashi T, Taymer ML, Batt RE: Plasma testosterone and urinary 17-ketosteroids in women with hirsutism and polycystic ovaries. Journal of clinical and metabolism 26: 314, 1966
51. Lloyd CW: Menstrual failure in the adult woman, the polycystic ovary. Human reproduction and sexual behavior edited by Lloyd, Lea and Fabinger, Philadelphie, 1964
52. Mc Knight E: The prevalence of « hirsutism » in young women. Lancet 1: 410, 1964
53. Magrini G, Felber JP: Radioimmunoassay of steroid hormones. Clinical Biochemestry, Principles and Methods. Editor HC Curtius, Marc Roth, de Cruyter
54. Mahesh VB: Response of the ovary to suppressing and stimulating agents. Ovulation, edited by RB Greenblatt, 1966, JB Lippincott Company Philadelphia and Toronto
55. Mathalone MBR: Eye and skin changes in psychiatric patients treated with chlorpromazine. Britannic Journal of Ophtalmology 51: 86-93, 1967
56. Mauvais-Jarvis: Evaluation hormonale de l'androgénicité humaine. Intérêt du dosage de l'androstènédione et de la testostérone urinaire. Nouvelle presse médicale, 1973
57. Metclaf Mg, Beaven DW: The metapyrone-test of pituitary corticotrophin release. Evaluation of 101 tests. American Journal of Medicine 45, 176, 1968
58. Migeon CJ: Adrenal androgens in man. The American Journal of Medicine 53, 1972
59. Migeon CJ, Saez JM. Rivarorla MA: Comparison of the results obtained for the production rate of testosterone by « blood » and « urinary » methods. Testosterone proceedings of the Workshop Conference, April 20-22, 1967. Tremsbüttel (Tamm ed.), Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1968
60. de Moor P: Annales endocrinologiques, 31: 429, 1970
61. Muller SA: Hirsutism. American Journal of Medicine 46, 1969
62. Muller: The Biosynthesis of The Adrenal Cortical Hormones. Clinical endocrinology. Theory and practice by A. Labhart. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974
63. Naus A: Occupational hypertrichosis in porters carrying heavy loads on straps. CS Dermatology 36: 479, 1961
64. Nieschlag E, Ismail AAA: Journal of endocrinology, 46 III, 1970
65. Ockner RK, Schmid R: Acquired porphyria in man and rat due to hexachlorobenzene intoxication. Natura, 189: 499, 1961
66. Perloff WH: Hirsutism- a manifestation of juvenile hypothyroidism. JAMA 157: 651, 1955
67. Prader A, Zachmann M: The adrenocortical syndrome. Clinical endocrinology. Theory and practice by A. Labhart. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg, 1974

68. Reesmann AC, Butterworth T: Localized acquirred hypertrichosis. Archives dermatologiques 65: 458, 1952
69. Renold AE, Jenkins D, Forsham PH, Thorn GW: The use of intravenous ACTH, a study in quantitative adrenocortical stimulation. Journal of clinical endocrinology 12, 763, 1952
70. Resko JA, Eiknes KB: Journal of endocrinology and metabolism 32: 717, 1971
71. Rivarola MA, Singleton RT, Migeon CJ: Splanchnic extraction and interconversion of testosterone and androstenedione in man. Journal of clinical Invest 46: 2095, 1967
72. Rosenflied RL: Journal of clinical endocrinology and metabolism 32: 717, 1971
73. Ruedi B, Magrini G: Hirsutisme: Problèmes de diagnostic et de traitement. Praxis 20: 620, 1975
74. Ryan: Steroid metabolism in the human ovary. In: Advances in obstetrics and Gynecology, Vol. I, Marcus St. L. CC. Marcus Eds., Baltimore: Williams and Wilkins 1967
75. Sandberg AA, Slannwhite WR Jr: Metabolism of $4C^{14}$ -testosterone in human subjects. 1. Distribution in bile, blood, feces and urine. Journal of clinical Invest 35. 1331, 1956
76. Sansone-Bazzano G, Reisner RH, Bazzano G: Metabolism of testosterone by isolated human hair follicls. Clinical Research, 19: 169, 1971
77. Savill AF: The hair and scalp: a clinical study (with a chap. on hirsutism) 4 th ed. Baltimore, 1952, Williams and Wilkins Co
78. Schneeberg NG, Woolhandler G, Levine R: Clinical significance of hyperostosis frontalis interna. Journal of clinical endocrinology 7: 624, 1947
79. Schreiner WE: The ovary. Clinical endocrinology, theory and practice by A Labhart. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 1974
80. Schuster DS, Johnson SAM: Cutaneous manifestations of the Cornelia de Lange syndrome. Archives dermatologiques 93: 702, 1966
81. Stahl NL, Teeslink FCR, Beauchamps G, Greenblatt RB: Serum testosterone levels in hirsute women: a comparison of adrenal, ovarian and peripheral vein values. Obstetrics and Gynecology 41, 1973
82. Takayasu S, Adachi K: The conversion of testosterone to 17-hydroxy-5-androstan-3-one (dihydrotestosterone) by human hair follicls. Journal of clinical endocrinology 34, 1972
83. Tulchinsky D, Chopra IJ: Estrogen-androgen imbalance in patients with hirsutism and amenorrhea. Journal of clinical endocrinology and metabolism 39, juillet 1974
84. Vermeulen A, Stoica T, Verdoack J: Journal of clinical endocrinology and metabolism 33 à 759, 1971

85. Van de Wiele R, Lieberman S : Biological activities ofsteroids in relation to cancer. Pincus and Vollma, Academic Press, Inc, New York, 1960
86. Zeligman I : Patterns of porphyria in the American Negro. Archives dermatologiques 88 : 616, 1963
87. Zimmermann W: Eine Farbreaktion der Sexualhormonone un ihre Anwendung zur quantitativen Kolometrischen Bestimmung. Hoppe-Seylers Z. physiology, Chemistry 233, 257, 1935

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction 9

2. Rappel physiologique 10
   - 2.1. Surrénales 10
   - 2.2. Ovaires 12
   - 2.3. Activité et métabolisme des hormones sexuelles . 14

3. Appréciation des fonctions hypophyso-ovariennes et surrénaliennes 18
   - 3.1. Dosages urinaires 18
   - 3.2. Dosages plasmatiques 19
   - 3.3. Epreuves dynamiques 19

4. Pathogénie 20
   - 4.1. Hirsutisme 20
   - 4.2. Acné 22
   - 4.3. Alopécie 22
   - 4.4. Troubles du cycle 22
   - 4.5. Etiologie des syndromes d'hyperandrogénie de la femme 22

5. Etude personnelle 25
   - 5.1. Choix des patientes 25
   - 5.2. Méthodes de dosage 25
   - 5.3. Epreuves dynamiques de freinage hypophyso-surrénalien et hypophyso-ovarien 26
   - 5.4. Résultats 27

6. Discussion 39

Bibliographie 47